E 2159

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERALVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

II.23

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacţie: farm. ŞT. TAMAŞDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEŞAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU. (Cluj) farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia—Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FIRŞIROTU, prof. N. IOANID prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. M. LUPAŞ, farm. AL. MATEI (Piteşti), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ŞTEFĂNESCU, conf. N. ŢUCHEL.

1

IANUARIE 1968

ÎN ATENȚIA AUTORILOR:

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, raionul 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:

— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:

— numele autorului;
— inițialele prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:

a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională;
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

Redacţia : Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 1 IANUARIE 1968

Sinteza unor noi alcooli terţiari cu o eventuală acţiune hipocolesterolemiantă

M. VANGHELOVICI, C. BILEGAN

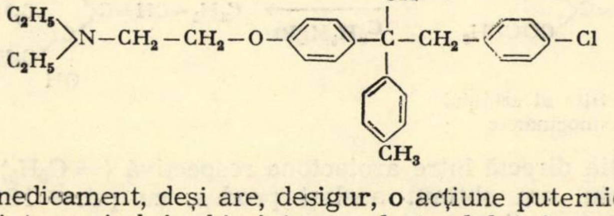
Catedra de biochimie, Institutul de medicină, Timişoara

Se ştie că ateroscleroza se situează între bolile cu cea mai mare morbiditate, care explică efortul continuu de a găsi medicamente adecvate pentru combaterea ei. Un sindrom care aproape totdeauna însoţeşte ateroscleroza este şi creşterea colesterolului în sînge, care, cu timpul, duce la formarea plăcilor ateromatoase pe artere cu anevrisme şi alte manifestări morbide foarte periculoase pentru sănătatea omului.

În consecinţă, se lucrează, astăzi, foarte mult la găsirea unor medicamente cît mai eficace, care să facă să scadă colesterolul din sînge în această boală ; adică medicamente cu acţiune hipocolesterolemiantă.

În cadrul cercetărilor întreprinse de colectivul Catedrei de biochimie al Institutului de medicină din Timişoara figurează şi această problemă a ateromatozei experimentale şi găsirea unor eventuale medicamente sintetice cît mai eficace, cu acţiune hipocolesterolemiantă.

Un medicament cu o puternică activitate hipocolesterolemiantă este *Triparanolul* (I) sau Mer 29, cum se mai numeşte :

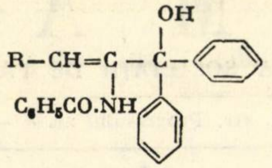


(I)

Acest medicament, deşi are, desigur, o acţiune puternică hipocolesterolemiantă, intervenind în biosinteza colesterolului în penultima etapă (trecerea de la desmosterol la colesterol), prezintă un serios inconvenient : el face să se acumuleze în organism şi să se depună, chiar în artere, cantităţi considerabile de desmosterol, ceea ce duce la leziuni de tip aterosclerotic.

Aceasta ne-a îndemnat să căutăm să obţinem alte eventuale combinaţii cu o structură asemănătoare, dar care să posede o acţiune hipo-

colesterolemiantă, fără a avea neajunsurile pe care le posedă Triparanolul. După mai multe încercări, am reușit să obținem, sintetic, o serie de alcooli terțiari noi, care prezintă o oarecare analogie cu Triparanolul, și anume II :

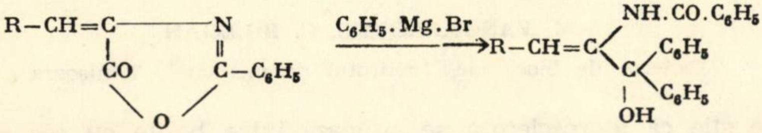


(II)

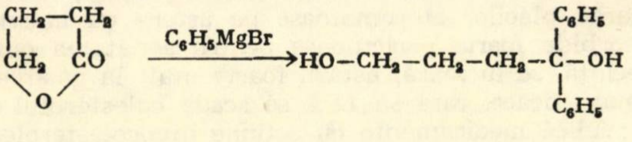
în care R=C_6H_5—, $CH_3O.C_6H_4$—, $C_6H_5.CH=CH$—, $Cl.C_6H_4$— (m— și p—), C_6H_{10}— (ciclohexil), HO C_6H_4—(O—) și $CH_2:O_2:C_6H_3$ (piperonil).

Dacă facem comparația între Triparanol și II se văd unele asemănări mai ales la derivatul în care R = $CH_3O.C_6H_4$—.

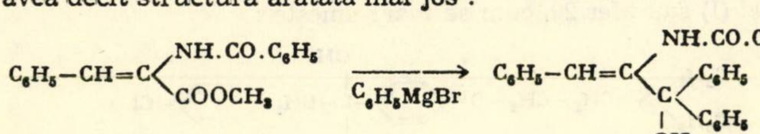
Alcoolii terțiari obținuți de noi au fost sintetizați prin deciclizarea azolactonelor cu derivații organomagnezieni respectivi, conform reacției generale :



Reacția de mai sus seamănă cu reacția descrisă de Weizmann între butirolactonă și bromura de fenilmagneziu :

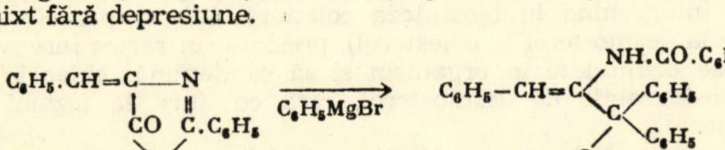


Pentru a dovedi cu exactitate că substanțele sintetizate de noi posedă, într-adevăr, structura II, am procedat astfel : am preparat mai întîi esterul acidului benzoilaminocinamic, pe care l-am tratat cu bromură de fenilmagneziu ; am obținut un derivat cristalin cu p.t. = 164, care nu poate avea decît structura arătată mai jos :



Esterul metilic al acidului benzoilaminocinamic

Prin reacția directă între azolactona respectivă (= C_6H_5) și bromura de fenilmagneziu, am obținut același produs, cu p.t. = 164, punct de topire mixt fără depresiune.



În consecință, structura II, atribuită de noi acestor derivați, corespunde realității. De altfel analizele elementare și spectrele în infraroșu confirmă pe deplin aceasta.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Azolactonele (oxazolonele) au fost preparate conform metodelor descrise în lucrările noastre anterioare, la fel și esterul metilic al acidului bezoilaminocinamic.

REACȚIA ÎNTRE AZOLACTONE ȘI BROMURA DE FENILMAGNEZIU

Peste bromura de fenilmagneziu filtrată pentru a elimina magneziul care nu a intrat în reacție, se introduce, în cantități mici și treptat, azolactonă. La fiecare adăugare reacția are loc violent și se continuă pînă la adăugarea cantității întregi. Trebuie să avem grijă să nu adăugăm mai mult de un mol de azalactonă la trei moli de bromură de fenilmagneziu. După aceea se încălzește ușor pentru completarea reacției. Se lasă 2—3 ore la rece și apoi se tratează răcind vasul cu gheață cu o soluție saturată de clorură de amoniu. Reacția este destul de puternică și se depune imediat un precipitat. După aceasta se mai adaugă eter pentru a extrage produsul organic format și se filtrează sau se separă în pîlnia de separare. Stratul eteric se usucă cu sulfat de sodiu anhidru, se evaporă eterul pînă la o cantitate mică și se lasă la rece pentru a cristaliza. Prin spălare se obține un precipitat incolor. Se recristalizează din alcool.

Constantele și analizele produșilor obținuți sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	R	Formula brută	Greutatea moleculară	p.t.	N% calculat	N% găsit
1	C_6H_5-	$C_{28}H_{23}O_2N$	405,3	164	3,45	3,51
2	$CH_3O.C_6H_4-$	$C_{29}H_{25}O_3N$	435,3	130	3,21	3,37
3	$C_6H_5.CH{=}CH-$	$C_{30}H_{25}O_2N$	431,3	194	3,24	3,28
4	$m-Cl.C_6H_4-$	$C_{28}H_{22}O_2ClN$	439,8	149	3,18	3,18
5	$p-Cl.C_6H_4-$	$C_{28}H_{22}O_2ClN$	439,8	145	3,18	3,10
6	$o-HO.C_6H_4-$	$C_{28}H_{23}O_3N$	421,3	158	3,27	3,33
7	$C_6H_{10}-$ (Ciclohexil—)	$C_{27}H_{27}O_2N$	397,0	142	3,52	3,47
8	$CH_2:O_2:C_6H_2-$ (Piperonil)			175		

Au fost studiate, de asemenea, spectrele de absorbție în infraroșu, care confirmă structura II, dată pentru derivații obținuți de noi. Amănunte despre aceste spectre urmează să fie redate într-o altă notă. Cercetările cu privire la acțiunea fiziologică a produșilor obținuți sînt în curs.

CONCLUZII

În vederea obținerii unor medicamente cu acțiune hipocolesterolemiantă au fost sintetizați o serie de alcooli terțiari noi, care prezintă o

oarecare analogie de structură cu Triparanolul (Mer 29), un medicament cu o puternică activitate hipocolesterolemică.

Structura atribuită compuşilor noi obţinuţi se sprijină pe datele analitice şi pe spectrele în infraroşu.

Cercetări privind acţiunea fiziologică sînt în curs.

BIBLIOGRAFIE

AVIGAN J., VROMAN H. E., THOPSON M. J., MOSETIG E. — *J. biol. Chem.*, 1960, vol. 235, p. 3 123.

VANGHELOVICI M., DEMETRESCU CĂTĂLINA — *Stud. Cercet., Chim.*, 1961, nr. 9, p. 89.

WEIZMANN J. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1938, vol. 60, p. 2 647.

Articol intrat în redacţie la 22.VI.1967.

Indicele de clasificare 615.769 : 616.153.922

FARMACIA
vol. XVI, nr. 1, anul 1968

Acțiunea unor uleiuri vegetale *in vitro* asupra timpului Howell la hemofilici (notă preliminară)

C. CONSTANTINESCU, ROSA VEIDENFELD, LIA SOMMER, MARGARETA RADIAN, ELENA CRISTEA

Lucrare efectuată în Clinica de pediatrie „Gr. Alexandrescu", Facultatea de medicină generală și în Laboratorul de farmacognozie a Facultății de farmacie, I.M.F., București

Cu toate că s-au realizat progrese importante în studiul patogeniei și în tratamentul hemofiliei, există încă lacune importante în cunoașterea și în stăpînirea acestei boli. În esență, se consideră că hemofilia este o coagulopatie, prin lipsa unui factor plasmatic necesar formării de trombină, globulină antihemofilică (G.A.H.) sau factorul VIII în hemofilia A, PTC sau factorul IX Christmas în hemofilia B. Scăderea celor 2 factori sub 25% din valoarea normală expune bolnavul la hemoragii și este foarte variabilă în cursul existenței sale. Nu știm care sînt factorii care determină lipsa de sinteză sau excesul de distrugere a globulinelor antihemofilice la un bolnav dat, într-un anumit moment al bolii. De asemenea, se știe că hemostaza este un proces dinamic extrem de complex, care depinde de mulți factori. Ca atare și lipsa sau excesul altor factori pot influența cursul hemofiliei. Barnard și colab. au dovedit, astfel, că fibrinoliza este mai rapidă cînd trombina este scăzută, de unde o acțiune favorabilă posibilă a factorilor antifibrinolitici în hemofilie. Un exemplu tipic îl constituie tratamentul cu acid Σ-aminocaproic (Gordon, Parkan). În sfîrșit, s-a dovedit, de mult, că factorul vascular, chiar dacă nu este pe primul plan în coagulopatii, are un rol important, de atenuare sau agravare a hemoragiilor și în aceste afecțiuni.

Evident că avem astăzi în plasmă și în globulina antihemofilică (G.A.H.) mijloace terapeutice puternice pentru oprirea hemoragiilor sau prevenirea acestora în cazul unor intervenții chirurgicale necesare la bolnavi hemofilici. S-a crezut că injectarea sistematică de plasmă, de G.A.H. sau PTC ar putea constitui și un mijloc de prevenire continuă a hemoragiilor, dar s-a văzut că acest lucru nu este posibil, din cauza riscului de transmitere a hepatitei epidemice și al izoimunizării posibile. Acest ultim risc, după injecții repetate de plasmă la hemofilici, a dat accidente grave (Keidan, Nussey ș.a.), mai ales prin apariția hemofiliei autoimune cu prognosticul cel mai grav. Din aceste motive, se păstrează

plasma ca tratament de urgenţă pentru oprirea hemoragiilor severe sau prevenirea lor în intervenţii chirurgicale inevitabile.

În ceea ce priveşte profilaxia propriu-zisă a hemoragiilor, au stîrnit un deosebit interes observaţiile lui Boudreaux şi colab. (5), care publică în 1960, în revista Nature (Londra), rezultatele obţinute prin ingestia de arahide (seminţe de *Arachis hypogaea (L)*. De fapt, mai înainte, Boudreaux pornise de la cercetări

Tabelul I

Nr. crt.	Denumirea uleiului (Originea botanică)	Constante fizice şi chimice						
		$D_{15°}$	$[\alpha]_D^{25°}$	$n_D^{15°}$	I.A.	I.S.	I.I.	Insaponificabil
1	Seminţe de *Arachis hypogaea* (*Ol. Arachidis*)	0,916—0,922	—	1,4 628—1,4 685	0,12—16,5	188—195	83—101	0,22—0,27
2	Seminţe de *Corylus avellana*	0,9 146—0,920	—0°2′	—	—	187—194	83—90,2	—
3	Fructe de *Helianthus annuus* (*Ol. Helianthi*)	0,920—0,930	—	1,4 737	1—11,2	185—198	119—136	0,72 1,2
4	Seminţe de *Juglans regia*	0,925—0,9 265	—0°3′—+0°15′	1,4 740—1,4 804	1—10	18—197	142—152	—
5	Fructe de *Olea europaea* (*Ol. Olivarum*)	0,906—0,938	—	1,4 703—1,4 718	0,62—148	182—197	68—94,7	0,8—1,4
6	Fructe de *Tilia argentea*	0,927	1°48′	1,4 730	6,58	183	116,6	1,3 014
7	Fructe de *Tilia platyphyllos*	0,9 430	—	1,4 703	3,6—12,2	186—205	111,4 126	1,5—1,53
8	Fructe de *Tilia cordata*	—	—	1,4 785	6,7—9,34	182—192	126—130	0,6—1,8
9	Fructe de *Zea mays*	0,921—0,9 272	—	1,4 757—1,4 760	—	189—199	115 128	1,7

ceva mai vechi ale autorilor Fullerton (17) 1953, O'Brien (30) 1955, Greig (1956) ş.a., care au studiat influenţa lipidelor alimentare asupra coagulabilităţii sîngelui din punctul de vedere al efectului invers hemoragiei, al trombozelor, al aterosclerozei şi infarctului miocardic, dovedind că grăsimile animale din ouă, unt ş.a. măresc coagulabilitatea, inhibă fibrinoliza. Cei mai mulţi atribuie cea mai mare importanţă fosfolipidelor lecitinei din grăsimile animale, găsind că uleiul de măsline (Mac Lagan) nu are nici o acţiune. Boudreaux, el însuşi hemofilic, afirmă că a încercat efectul ingestiei de lipide animale — ouă, unt — fără nici un efect clinic asupra hemoragiilor, care, după ingestia de arahide, s-au oprit. Boudreaux şi Frampton

Tabelul II

Nr. crt.	Denumirea uleiului (originea botanică)	Acizi grași saturați (g %)									Acizi grași nesaturați (g%)			
		Capronic	Caprilic	Caprinic	Lauric	Miristic	Palmitic	Stearic	Arahic	Lignoceric	Oleic	Linolic	Linolenic	Palmitoleic
1	Semințe de *A.h.*	—	—	—	Cantități mici	—	4—8,5	3—6	2,3—	1,9—	51,6—79,9	7,4—26	—	—
2	Semințe de *C.a.*	—	—	—	—	—	10	2,9	Urme	—	85	—	—	—
3	Fructe de *H.a.*	—	—	—	—	—	3,5	7,6	0,6	0,4	75—85	46,3—57,3	—	—
4	Semințe de *J.r.*	—	—	—	—	—	5,3	1—2	—	—	7—29	47—80	4—15,8	—
5	Fructe de *O.e.*	—	—	—	—	Urme	6,9—10		0,2—1	—	72—84	0,51—13	—	—
6	Fructe de *T.a.*	3,80	4,07	0,05	0,20	0,75	18,21	—	—	—	28,87	25,93	—	0,42
7	Fructe de *T.p.*	7,30	3,83	0,12	0,40	0,80	18	—	—	—	32,10	11,56	—	1,40
8	Fructe de *T.c.*	3,60	3,40	0,04	0,20	0,50	19,53	—	—	—	28,75	22,65	0,84	0,70
9	Fructe. de *Z.m.*	—	—	—	—	—	7,7	3,3	0,4	0,2	45,4	40,9	—	—

consideră că factorul activ din arahide se găsește în făina degresată prin extragere cu hexan a semințelor și mai ales în extractul alcoolic din făina degresată de arahide. Cu acest extract ei demonstrează un efect vasoconstrictiv pe hamster auriu. Este interesant să amintim că Long (25) și Martin au găsit un factor antialergic în uleiul de arahide.

Astrup și colab. (1), lucrînd cu același extract alcoolic, obține o inhibare a fibrinolizei, de unde consideră că factorul activ este o protează. Van Creveld și colab. (9), administrînd 40 g semințe de arahide crude, la două zile, la adulți sănătoși, obține o scurtare a fibrinolizei, iar Novak (28), lucrînd cu un extract apos obținut prin percolare din semințe de *Arachis hypogaea L.*, obține, după injecții i.v., la cîini, o creștere a globulinelor antihemofilice în sînge, o scurtare a timpului de coagulare, a timpului Kudreasov (Howell). Brüster (7, 8) reia studiul fracțiunii uleioase a semințelor de *Arachis hypogaea L.*, obținută prin extragerea cu hexan, și observă a scurtare a timpului Howell cu acest ulei, acțiune sporită după purificarea acestuia.

Din datele de mai sus, considerăm că se impune ipoteza existenței, în arahide, a mai multor factori activi în hemofilie.

Plecînd de la aceste cercetări, în Clinica de pediatrie s-a inițiat studiul efectului de scurtare a timpului Howell în hemofilie a unor uleiuri comestibile extrase din plante care cresc în țară, deci mai accesibile (prof. C. Constantinescu, dr. Veidenfeld), cercetîndu-se, în primul rînd, alunele de pădure *(Corylus avellana L.)*, apoi uleiul de floarea soarelui *(Helianthus annuus L.)* și de porumb *(Zea mays L.)*. Din inițiativa dr. farm. Lia Sommer s-au inclus, în studiu, și uleiurile de nuc *(Juglans regia L.)* și apoi din fructele mai multor specii de tei *(Tilia sp.)*. Obținerea uleiurilor a fost realizată în Laboratorul de farmacognozie al Facultății de farmacie, cu excepția uleiurilor de floarea soarelui, de măsline *(Olea europaea L.)* și de porumb, procurate din comerț.

Primele cercetări au fost efectuate în cadrul unor cercuri științifice studențești, ale căror rezultate au fost comunicate la Sesiunea de referate a Cercurilor științifice studențești la 6.V.1967.

Rezultatele obținute *în vitro*, **privind scurtarea**

EFECTUL UNOR ULEIURI VEGETALE *IN VITRO*

Nr. crt.	Numele și prenumele	Data	T.H secunde	Prelungirea față de martor (%)	T.H. ÎN SECUNDE ȘI % SCĂDERE							
					Plasmă		*A.h.*		*C.a.*		*C.a.* ulei purificat	
1	P.I.	1966 15.XII.	590	621	175	71	470	21	375	21	—	—
2	S.R.	15.XII.	625	658	215	66	510	19	590	6	—	—
3	S.R.	1967 24.III.	1 740	1 054	240	86	1 740	0	780	55	—	—
4	B.E.	7.III.	300	315	165	45	290	2	270	10	—	—
5	C.I.	23.III.	420	350	195	54	265	27	420	0	—	—
6	B.E.	12.IV.	405	385	160	61	395	3	325	20	—	—
7	B.P.	30.III.	500	375	130	74	490	2	490	2	325	35
8	P.A.	30.III.	300	214	135	55	290	4	300	0	205	32
9	I.I.	6.V.	800	1 600	120	85	420	48	370	54	360	55
10	L.I.I.	6.V.	675	636	170	75	550	19	475	30	—	—
11	L.V.	23.IV.	525	477	135	77	525	0	400	24	360	30
12	A.H.B.	17.IV.	450	562	135	70	415	9	325	28	—	—
13	T.P.	6.V.	980	933	750	24	980	0	970	0	—	—
14	P.A.	8.V.	245	272	180	20	245	0	240	2	—	—
15	K.D.	9.V.	695	817	90	87	695	0	695	0	—	—
16	M.T.V.	11.V.	970	433	180	82	850	13	970	0	—	—
17	M.L.	11.V.	450	409	150	67	450	0	409	0	—	—
18	C.D.	11.V.	730	663	255	65	730	0	900	0	—	—
19	T.D.	14.VI.	900	692	360	60	650	29	450	50	435	52
20	K.I.	14.VI.	375	450	195	52	330	12	360	4	315	16
Reducere medie (%)					63,8		10,4		16		35	
Valori extreme					86—20		48—0		54—0		52—16	
Eficiența %					100		40		45		100	
(Scădere peste 10%) din numărul de cazuri testate					20		20		20		6	

Tabelul III

T.H. în urma adaosului uleiurilor cercetate

ASUPRA TIMPULUI HOWELL LA HEMOFILICI

FAȚĂ DE T.H. INIȚIAL DUPĂ ADAOS DE :

J. r.		*J.r.* ulei purificat		*Z.m.*		*H.a.*		*O.e.*		*T. p.*		*T. c.*	
320	46	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
500	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1380	21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
240	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
360	13	—	—	300	26	305	25	310	24	—	—	—	—
250	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
390	22	390	32	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
300	0	200	34	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
360	55	300	62	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
400	32	—	—	520	23	585	14	585	14	455	33	390	43
410	23	375	29	320	39	400	24	—	—	—	—	—	—
375	19	—	—	395	12	470	0	420	7	375	19	350	23
825	10	—	—	775	21	—	—	—	—	490	50	455	54
250	0	—	—	250	0	250	0	—	—	236	6	240	2
695	0	—	—	695	0	695	0	—	—	640	8	440	37
680	38	—	—	800	18	—	—	—	—	610	27	450	53
450	0	—	—	390	15	—	—	—	—	380	16	295	35
730	0	—	—	600	18	—	—	—	—	450	38	375	49
660	27	420	56	930	0	—	—	900	0	630	30	675	25
450	0	315	16	400	0	—	—	480	0	300	20	360	4
19,3		38		14,3		10,5		9		24,7		32	
55—0		56—16		39—0		25—0		24—0		50—6		49—2	
70		100		66		50				80		80	
20		6		12		6		5		10		10	

MATERIAL ȘI METODĂ

Întrucît hemofilia are, în mod spontan, o evoluție variabilă, s-a căutat să se determine, în primul rînd, acțiunea *in vitro* asupra timpului Howell (T.H.) a uleiurilor cercetate.

Au fost testate nouă uleiuri vegetale, dintre care: uleiul de alune americane [semințe de *Arachis hypogaea L.* (A.h.)], uleiul de alune de pădure ([semințe de *Corylus avellana L.* (C.a.)], de nuci [semințe de *Juglans regia L.* (J.r.)], uleiul fructelor a trei specii de tei [*Tilia platyphyllos Scop.* (T.p.), *Tilia cordata Mill.* (T.c.), *Tilia argentea Mnch.* (T.a.)] au fost obținute în laborator prin extragere cu un solvent adecuat (hexan sau eter de petrol) și distilarea acestuia. Uleiurile de alune de pădure (A.h.) și nuci (J.r.) au fost și purificate (Manole, Savopol, Sommer — 26), testîndu-se separat uleiul brut și cel purificat. Amintim că s-au testat și uleiurile de germeni de porumb [*Zea mays L.* (z.m.)], floarea soarelui *(Ol. Helianthi)* și de măsline *(Ol. Olivarum)*, obținute din comerț.

S-au efectuat douăzeci de testări din sîngele a 18 bolnavi hemofilici, care, de regulă, au fost internați în Clinica de pediatrie, cercetîndu-se corectarea (scurtarea) T.H. după adaosul de uleiuri cercetate, utilizînd aceeași metodă ca pentru corectarea cu plasmă.

Uleiurile vegetale testate se caracterizează, după datele din literatură, prin următoarele constante fizice și chimice (tabelul I).

Din punctul de vedere al compoziției chimice, uleiurile testate sînt gliceride ale unor acizi grași saturați și nesaturați, dintre care au fost identificați cei redați în tabelul II.

Din tabelul II este de reținut faptul că uleiul extras din fructe de tei roșu (T.c.) prezintă cea mai mare varietate de acizi grași nesaturați, acizilor oleic și linolic adăugîndu-li-se și acizii linolenic și palmitoleic. Se poate remarca totodată, că din cele nouă uleiuri testate, numai două — cel de nuci *(J.r.)* și fructe de tei roșu *(T.c.)* — conțin acid linolenic.

Rezultatele obținute *in vitro*, privind scurtarea T.H. în urma adaosului uleiurilor cercetate sînt redate în tabelul III.

Patru cazuri testate cu ulei din fructele de *T.a.* par să indice o lipsă de eficiență.

Este neîndoielnic că o administrare terapeutică va aduce dovada peremptorie; cazurile testate pînă în prezent sînt prea puține și urmărite un timp prea scurt pentru a fi relatate, deși par să confirme datele obținute *in vitro*. Astfel, bolnavul T. S. nu a sîngerat timp de șase luni, ingerînd zilnic cca. 50 g alune americane fără succes; la copilul M. L. s-a obținut o scurtare a T.H. după ingestia de ulei de porumb caz care răspundea și *in vitro*, în timp ce la copilul B. E. uleiul de porumb nu a dat rezultate nici *in vitro*, nici *in vivo*.

Considerăm că cercetările preliminare de față permit să se întrevadă o eficiență semnificativă privind scurtarea T.H. la hemofilici cu uleiurile din fructe de *T.c.*, *T.P.*, din semințe de *J.r.*, *C.a.*, precum și de ulei de porumb, ușor de obținut, în același timp provenind de la plante foarte răspîndite la noi. Rezultatele obținute nu sînt cu nimic mai prejos, ci chiar întrec, în multe privințe, pe cele obținute cu uleiul de A.h., mai puțin răspîndit la noi și mai scump.

De pe acum pare justificată o prescripție dietetică în hemofilie, privind un adaos constant de ulei de porumb, de alune sau de nuci în alimentația hemofilicilor.

Credem, de asemenea, că rezultatele noastre justifică trecerea la extragerea industrială a uleiurilor de *C.a.*, *J.r.* și mai ales din fructele de *T.p.* și *T.c.*, care sînt foarte active, iar materia primă vegetală reprezentînd, de fapt, un deșeu în cantități de tone anual. Aceasta ar permite crearea unor medicamente foarte utile și, totodată, rentabile industriei.

Nu avem cunoștință să se mai fi cercetat eficiența medicală a acestor uleiuri, astfel încît valorificarea lor superioară în scopuri terapeutice ar constitui și o contribuție pe plan mondial a medicinei și farmaciei românești.

BIBLIOGRAFIE

1. ASTRUP T., BRAKMAN P., SJOLN K. E. — *Nature (Lond.)*, 1962, vol. 194, nr. 4 832, p. 980.
2. BARKHAN P. — *Lancet*, 1964, vol. II, nr. 7 368, p. 1 061.
3. BARNARD R. D., BARNARD J. F. — *Lancet*, 1956, vol. II, nr. 6 941, p. 526.
4. BODEA C. — Tratat de biochimie vegetală, vol. I, ed. I, Ed. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1964, p. 322.
5. BOUDREAUX H. B., FRAMPTON V. L. — *Nature (Lond.)*, 1960, vol. 185, nr. 4 711, p. 469.
6. BOUDREAUX H. B., BOUDREAUX R. M., BRANDON M., FRAMPTON V. L., LEE L. S. — *Arch. biochem.*, 1960, vol. 89, nr. 2, p. 276.
7. BRÜSTER H. — *Dtsch. med. Wsch.*, 1961, vol. 39, nr. 21, p. 1 145.
8. BRÜSTER H. — *Z. Kinderheilk.*, 1961, vol. 86, nr. 4, p. 462.
9. CREVELD S. (VAN), MOCHTAR I. — *Ann. Pediat.*, 1961, vol. 197, nr. 1, p. 1.
10. CRISTEA E., STĂNESCU L. — Cercetări fitochimice asupra fructelor de *Tilia*. Nota 1. În curs de publicare.
11. DENOELA A. — Matière medicale vegetale, vol. II, ed. 2-a, Les Presses Universitaires, Liège, 1958, p. 678 ; 780.
12. DEUTSCH E. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1966, vol. 91, nr. 4, p. 186.
13. DIMA M., COTRUŢ G. V., DIACONESCU E. — *Stud. Cercet. Chim.*, 1954, vol. 2, p. 89.
14. * * * — *Lancet*, 1965, vol. 1, nr. 7 395, p. 1 103.
15. FRANZKE C. — *Seifen-Oele-Fette-Wachse*, 1957, vol. 83, p. 265.
16. FRITZ F., TEODORESCU AL., SOMMER L. — Studiu farmacognostic comparativ dintre fructele de *Tilia argentea Desf.* şi *Tilia platyphyllos Scop.*, Comunicare prezentată la Sesiunea de referate a Cercurilor ştiinţifice studenţeşti, I.M.F., Bucureşti, 1964.
17. FULLERTON H. W., DARIE W. J. A., ANASTASOPOULOS G. — *Brit. Med. J.*, 1953, vol. 12, nr. 4 830, p. 250.
18. GORDON A. M. şi colab. — *Brit. Med. J.* — 1965, vol. 1, nr. 5 451, p. 1 632.
19. HELLER H. — Ubbelhode's Handbuch der Chemie und Technologie der Oele und Fette, vol. II/1, Ed. Hirzel, Leipzig, 1932.
20. KARSTEN-WEBER-STAHL. — Lehrbruch der Pharmakognosie, ed. a 9-a, Ed. G. Fischer, Jena, 1962, p. 426 ; 457.
21. KEIDAN S. E., LOHOAR E., MAINWARING G. — *Lancet*, 1966, vol. 1, nr. 7 430, p. 179.
22. KLEIN G. — Handbuch der Pflanzenanalyse, vol. II/1, Ed. Springer, Viena, 1932, p. 590.
23. KUKOWA A. — *Z. ärztl., Fortbild.*, 1964, vol. 58, nr. 4, p. 217.
24. LONG D. A., MARTIN A. J. P. — *Lancet*, 1956, vol. 1, nr. 6 921, p. 464.
25. MANOLE G., SAVOPOL-VASILE S., SOMMER L. — Studiu preliminar privind acţiunea unor fructe oleaginoase comestibile în hemoragiile hemofilicilor, Comunicare prezentată la Sesiunea de referate a Cercurilor ştiinţifice studenţeşti, I.M.F., Bucureşti, 1967.
26. MAC LAGAN N. F., BILLIMORE J. D. — *Lancet*, 1956, vol. 22, nr. 6 936, p. 235.
27. NOVAK E. N. — *Farmakol. i Toxikol.*, 1966, vol. 29, nr. 5, p. 568.
28. NUSSEY A. M., DAWSON D. W. — *Brit. Med. J.*, 1957, vol. 2, nr. 5 053, p. 1 077.
29. O'BRIEN J. R. — *Lancet*, 1955, vol. 2, nr. 6 892, p. 690.
30. O'BRIEN J. R. — *Lancet*, 1956, vol. 2, nr. 6 936, p. 232.
31. O'BRIEN J. R. — *Lancet*, 1957, vol. I, nr. 7 228, p. 1 213.
32. O'BRIEN J. R. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1957, vol. 234, nr. 4, p. 373.
33. SALAHADIN F., MOGOŞ M., PETCU R., FLORESCU M., CONSTANTINESCU C., VEIDENFELD R. — Notă preliminară privind acţiunea unor fructe oleaginoase comestibile în hemoragiile hemofilicilor, Comunicare prezentată la Sesiunea de referate a Cercurilor ştiinţifice studenţeşti, I.M.F., Bucureşti, 1967.
34. TEODORESCU AL. — Studiul farmacognostic al fructelor de tei alb *(Tilia argentea Desf.)*, în scopul valorificării lor. Lucrare de diplomă, Bucureşti, 1964.
35. TITOV K. G., MAKSUDOV A. A., NURITDINOV A. N. — *Pediatria (Mosk.)*, 1963, nr. 10, p. 83.
36. WEHMER C. — Die Pflanzenstoffe, vol. I, ed. a II-a, Ed. G. Fischer, Jena, 1929, p. 208, 227, 549.

Articol intrat în redacţie, la 24.VI.1967.

Indicele de clasificare: 615.776.2:616.151.5

RÉSUMÉ

C. Constantinesco, Rosa Veidenfeld, Lia Sommer, Margareta Radian, Elena Cristea — L'ACTION DE CERTAINES HUILES VÉGÉTALES *IN VITRO* SUR LE TEMPS DE HOWELL CHEZ LES HÉMOPHILIQUES. (NOTE PRÉLIMINAIRE)

Le travail présente les résultats préliminaires concernant l'action ***in vitro*** de certaines huiles végétales comestibles sur le temps de Howell (T.H.) chez les hémophiliques.

Parmi les 9 huiles testées, on peut prévoir pour les huiles des fruits de tilleul (*Tilia cordata* Mill, *Tilia platyphyllos* Scop.) des graines de noyer (*Juglans regia* L), des noisettes des bois (*Corylus avellana* I.) et des caryopses de maïs (*Zea mays* L.) une efficience significative en ce qui concerne la réduction du T.H. chez les hémophiliques. Il faut souligner que ces huiles peuvent être facilement obtenues car les plantes qui les produisent sont très répandues dans la République Socialiste de Roumanie. Ce fait permet la production de médicaments très utiles et, en même temps, rentables au point de vue économique.

ZUSAMMENFASSUNG

C. Constantinescu, Roza Veidenfeld, Lia Sommer, Margareta Radian, Elena Cristea — *IN VITRO* WIRKUNG GEWISSER PFLANZENÖLE AUF DIE HOWELLZEIT BEI HÄMOPHILIKERN (VORLÄUFIGE MITTEILUNG)

Der Aufsatz enthält die vorläufigen Ergebnisse hinsichtlich der in-vitro-Wirkung einiger Pflanzenspeisöle auf die Howellzeit bei Hämophilikern.

Unter den neun getesteten Ölen lässt sich eine signifikante Wirksamkeit im Sinne einer Verkürzung der Howellzeit bei Hämophilikern beim Lindenfruchtöl (*Tilia cordata* Mill, *Tilia platyphyllos* Scop.) beim Walnussöl (*Juglans regia* L.), beim Haselnussöl (*Corylus avellana* L.) und beim Öl aus Maiskaryopsen (*Zea mays* L.) absehen. Es ist zu bemerken, dass diese Öle leicht erhältlich sind, da die betreffenden Pflanzen in der Sozialistischen Republik Rumänien stark verbreitet sind. Dieser Umstand ermöglicht die Herstellung sehr nützlicher und gleichzeitig auch rentabler Arzneimittel.

SUMMARY

C. Constantinescu, Roza Veidenfeld, Lia Sommer, Margareta Radian, Elena Cristea — *IN VITRO* ACTION OF SOME VEGETAL OIL ON THE HOWELL TIME IN HAEMOPHILIACS (PRELIMINARY NOTE)

The study presents preliminary results concerning the ***in vitro*** action of some comestible vegetal oils on the Howell time in haemophiliaes. Of the two oils tested by the authors, a significant efficience in shortening Howell time in haemophiliaes was shown by oils from tillium fruits (*Tillia cordata* Mill, *Tillia platyphyllos* Scop.), from nut seeds (*Juglans regia* L.), wild hazel (*Coryllus avelana* L.) and from corn (*Zea mays* L.).

It must be stressed that these oils can be easily obtained since the plants from which they are processed are widely distributed throughout the Socialist Republic of Romania. That allows for the production of new and useful drugs that at the same time would be economically profitable.

РЕЗЮМЕ

К. Константинеску, Роза Вейденфельд, Лиа Зоммер, Маргарета Радиан, Елена Кристя — ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ МАСЕЛ ИН ВИТРО НА ВРЕМЯ ГОВЕЛЛЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)

В статье излагаются предварительные результаты относительно действия ин витро некоторых, применяемых в пищу растительных масел на время Говелля у больных гемофилией.

Среди тестированных авторами 9 растительных масел можно предположить, что выраженное действие в связи с укорочением времени Говелля у больных гемофилией оказывают масла, получаемые из плодов липы (*Tillia cordata Mill.*, *Tillia platyphyllos Scop.*), из семян грецкого ореха (*Juglans regia L.*), и семян лещины обыкновенной и из кариопсов кукурузы (*Zea mays L.*). Следует подчеркнуть, что эти растительные масла могут быть легко получены, так как соответствующие растения весьма распространены в Социалистической Республике Румынии, что создает возможность получения весьма полезных и выгодных с экономической точки зрения лекарственных препаратов.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 1, anul 1968

Polietilenglicolii în practica farmaceutică

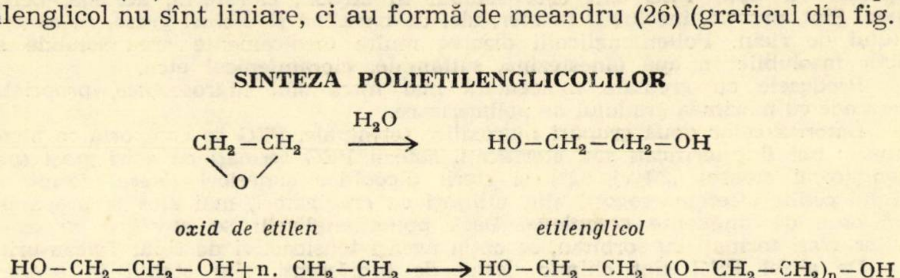
L. ÁDÁM

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică al Facultății de farmacie, Tg. Mureș

În Farmacopeea română ed. a VIII-a, pe lîngă alți excipienți moderni, s-au oficinalizat și polietilenglicolii. Pentru a contribui la utilizarea pe scară mai largă a acestor produse, în acest articol indicăm unele posibilități de folosire a polietilenglicolilor în munca de receptură și la elaborări.

Polietilenglicolii (PEG) sînt produse de polimerizare ale oxidului de etilen. Încă în anul 1929, Staudinger și colab. (45) au observat că oxidul de etilen, în prezența unor catalizatori, se polimerizează și se obțin produse macromoleculare, a căror greutate moleculară poate să ajungă pînă la 150 000 (45). Ceva mai tîrziu, s-a demonstrat că moleculele de polietilenglicol nu sînt liniare, ci au formă de meandru (26) (graficul din fig. 1).

SINTEZA POLIETILENGLICOLILOR



FORMA MOLECULELOR DE POLIETILENGLICOL :

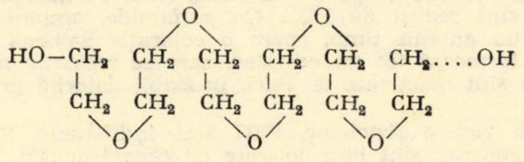


Fig. 1

În comerţ, aceşti polimeri se găsesc sub diferite denumiri: PEG, Macrogol, Carbowax, Polywachs, Polyglycol, Polioxeten, Cremolan, Lutrol etc. În general, cifrele adăugate după denumirea preparatului arată greutatea moleculară medie a produselor, însă unele firme indică gradul de polimerizare (numărul grupărilor de oxid de etilen). De exemplu sub denumirea de „Cremolan 90" se livrează un produs cu gradul de polimerizare egal cu 90, care corespunde greutăţii moleculare medii de 4 000.

Polimerii avînd greutatea moleculară sub 600 sînt lichide vîscoase, incolore, iar cei cu greutatea moleculară mai mare au consistenţă moale sau sînt substanţe solide, albe, fără gust, cu miros slab particular. În practica farmaceutică se folosesc PEG cu greutate moleculară între 200 şi 6 000. Constantele caracteristice ale acestor produse sînt prezentate în tabelul I (20, 26, 29, 48, 53).

Tabelul I

Constantele caracteristice ale polietilenglicolilor

Denumirea produsului	Greutatea moleculară	Grad de polimerizare	Punct de solidificare	Viscozitate la 25° (în c.P.)		Densitate	Higroscopicitatea glicolilor(%)	Solubilitatea în apă (%)
				Substanţă pură	Soluţie apoasă 50 %			
PEG 200	190— 210	4	sub −25°	45—65	—	1,125	70	Miscibil
PEG 300	285— 315	6	−25° pînă la −10°	60—80	—	1,125	70	Miscibil
PEG 400	380— 420	9	−3° pînă la +8°	80—115	—	1,125	55	Miscibil
PEG 600	570— 630	13	15°—25°	120—170	12—16	1,125	40	Miscibil
PEG 1 000	950—1 050	22	30°—40°	—	17—25			70
PEG 1 500	1 400—1 600	34	40°—50°	—	27—40	1,151		70
PEG 2 000	1 800—2 200	45	45°—50°	—	38—60			65
PEG 4 000	3 500—4 500	90	50°—58°	—	90—200	1,204		62
PEG 6 000	6 000—7 000	135	55°—62°	—	160—400			50

Din tabelul I se poate constata că aceste preparate nu sînt substanţe unitare, greutatea moleculară, viscozitatea, punctul de solidificare oscilînd între anumite limite. Toate produsele sînt solubile în apă, polimerii lichizi se amestecă în orice proporţie cu apa. PEG sînt uşor solubili în alcooli, cloroform, acetonă, benzen toluen. Sînt, practic, insolubili în eter, ulei de parafină şi uleiuri grase, cu excepţia uleiului de ricin. Polietilenglicolii dizolvă multe medicamente greu solubile sau practic insolubile în apă (anestezină, sulfamide, cloramfenicol etc.).

Produsele cu greutate moleculară mai mică sînt higroscopice, proprietate care scade cu mărimea gradului de polimerizare.

Datorită celor două grupări hidroxilice terminale, PEG se comportă ca alcooli primari: pot fi esterificaţi sau eterificaţi. Esterii PEG formaţi cu acizi graşi (polietilenglicolul stearat „Myrj 52") şi eterii alcoolilor superiori (eterul format cu alcoolul cetilic „Cetomacrogol") sînt utilizaţi ca emulgatori, mai ales la prepararea unor baze de unguente complexe. Dacă polietilenglicolii se eterifică cu esterii acizilor graşi formaţi cu sorbitan, se obţin agenţi tensioactivi de tipul Tween-urilor.

De altfel PEG sînt chimic destul de indiferenţi, sînt stabili în prezenţa acizilor minerali diluaţi, precum şi a acizilor organici, cu excepţia acidului tanic şi tricloracetic. Nu se modifică cu baze slabe, nu reacţionează cu majoritatea sărurilor. Cu sărurile de mercur şi cu ioduri, precum şi cu derivaţi fenolici (fenolaţi, rezorcină, salicilaţi, acidul paraoxibenzoic etc.) se formează complecşi puţin solubili. Formarea acestor combinaţii complexe se explică prin formarea legăturilor de hidrogen cu oxigenul din grupările de etilen-oxid. Permanganatul de potasiu şi sărurile de argint sînt reduşi de PEG. Cu sulfamide, aminofenazonă şi derivaţi de teofilină, după un anumit timp, apare o coloraţie galbenă (6, 24, 26, 32, 48). Cu fenobarbital se formează tot un complex, care se resoarbe mai greu (41). Penicilina şi bacitracina sînt inactivate de PEG, probabil datorită grupărilor hidroxilice terminale (1, 2, 6).

Din punct de vedere fiziologic, PEG sînt indiferente. Toxicitatea lor este neînsemnată şi, în general, sînt bine tolerate de organism (42). Pot fi administrate nu numai per oral, ci şi parenteral (8).

Polietilenglicolii ca baze de supozitoare. În domeniul farmaceutic, PEG au fost întrebuințate pentru prima oară ca baze de supozitoare. Cu aproape 3 decenii în urmă, s-a dat în comerț o bază de supozitor hidrosolubil, sub denumirea de Postonal (47). Acest preparat era un polimer de oxid de etilen, cu gradul de polimerizare de cca. 100. În ultimii 15—20 de ani au apărut în practică mai multe baze de supozitoare (Suppobasin, Suppopharm, Suppogen, Suppositol etc.), constituite din polietilenglicoli și s-au studiat proprietățile acestor produse. Punctul de topire a acestor baze este peste 40°, fiind, însă, solubile în apă, respectiv lichidul intestinal asigură resorbția medicamentelor încorporate. Referitor la viteza de resorbție, datele din literatura de specialitate sînt destul de contradictorii. Primele lucrări apărute au arătat că cedarea substanțelor active de aceste baze este bună și mai rapidă decît în cazul folosirii bazelor grase (33, 34). Cercetările mai recent efectuate (12, 49, 50) nu au confirmat aceste date, arătînd că, în general, majoritatea medicamentelor se resorb mai încet din PEG, decît din baze grase, însă resorbția este de multe ori mai bună, mai completă (14, 23, 40). Datorită proprietăților osmotice, din momentul aplicării pînă la egalarea presiunii osmotice, PEG absorb apă din țesuturi și se creează un curent contrar cu direcția medicamentelor care sînt cedate de supozitor. Acest fenomen împiedică migrarea medicamentelor spre țesuturi și practic, resorbția se începe numai după ce s-a instaurat starea de izoosmoză, după care resorbția medicamentelor este foarte bună (20, 48).

Prepararea supozitoarelor din PEG este posibilă numai prin topire și turnare. La topire nu există pericol de supraîncălzire ca la untul de cacao. Supozitoarele se solidifică repede, nu aderă de pereții tiparului, deci nu este necesară ungerea lui.

Polietilenglicolii dizolvînd multe substanțe organice, asigură dispersia moleculară a medicamentelor încorporate în excipient. În cazul preparatelor care coboară punctul de topire a untului de cacao, de exemplu cloralul hidrat, eucaliptolul etc., sînt foarte utile PEG, care — între anumite limite — nu se lichefiază cu aceste substanțe. În afară de aceste cazuri, se pare că utilizarea PEG ca baze de supozitoare este indicată mai ales cînd se urmărește o acțiune de durată și nu o resorbție rapidă. În ultimul timp, ca baze de supozitor se folosesc mai ales PEG cu greutatea moleculară de 4 000 și 6 000, însă aceste produse, folosite ca atare, sînt prea rigide și de aceea se preconizează utilizarea amestecurilor de PEG cu greutate moleculară mai mică, care asigură o plasticitate mai cores-

Tabelul II

Formule pe baze de supozitoare

	I (16)	II (16)	III (16.14)	IV (4)	V (11)
PEG 400	—	—	20	—	—
PEG 1 500	—	33	33	50	50
PEG 4 000	33	—	—	50	—
PEG 6 000	47	47	47	—	50
Aqua destilata	20	20	—	—	—

punzătoare. În tabelul II sînt prezentate formulele unor baze de supozitoare compuse (4, 11, 16).

Polietilenglicolii ca baze de unguente. Un domeniu important pentru folosirea PEG este prepararea unguentelor. Ca baze de unguente aceste preparate prezintă următoarele avantaje : fiind hidrosolubile, se pot îndepărta ușor de pe piele cu apă. Au o capacitate bună de întindere și aderă bine de piele sau mucoase. Sînt indiferente, nu irită țesuturile, nu provoacă fenomene alergice. Persoanele hipersensibile față de hidrocarburi suportă, în general, bine PEG. Aceste produse nu înfundă porii pielii, nu influențează funcționarea normală a glandelor sebacee și sudoripare. Sînt, chimic, stabile și nu creează mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor. Dizolvînd multe substanțe, asigură dispersia maximă a medicamentelor în unguent (16, 18, 20, 26, 27, 29, 30).

Pe lîngă aceste avantaje, trebuie să ținem seama de anumite proprietăți negative, și anume de higroscopicitatea polimerilor cu greutate moleculară mai mică. Această higroscopicitate și activitate osmotică, împiedică, un anumit timp, resorbția medicamentelor, apoi resorbția este bună, totală (9, 10, 18, 27, 51). Salicilații, însă, se resorb destul de slab din unguente preparate cu PEG (17). Dacă unguentele se aplică în strat subțire, starea de izoosmoză are loc într-un timp mai redus și, astfel, resorbția este mai rapidă (2, 18). Un adaos de 5—10% apă reduce higroscopicitatea unguentelor (7). Totuși, folosirea lor mai îndelungată, prin deshidratarea țesuturilor, poate provoca fenomene nedorite. Datorită higroscopicității și activității osmotice, PEG nu sînt indicate pentru prepararea unguentelor oftalmice (48).

Ca baze de unguente se utilizează mai ales amestecuri de PEG cu greutate moleculară mai mare cu polimeri lichizi, alcooli superiori, propilenglicol, emulgatori, apă etc.

Cîteva formule de baze de unguente sînt prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Formule de baze de unguente

	I(36)	II(54)	III(55)	IV (56)	V (26)	VI (39)
PEG 300	—	—	—	50	—	—
PEG 400	—	60	47,5	—	40	57,5
PEG 1 500	85	—	—	50	—	20,0
PEG 4 000	—	40	47,5	—	50	22,5
Propilenglicol	15	—	—	—	—	—
Alcool cetilic	—	—	5,0	—	—	—
SPAN 40	—	—	—	—	1,0	—
Aqua destilata	—	—	—	—	9,0	—

Pentru unguente fotoprotectoare, Popescu și colab. (37) preconizează o bază compusă din : 20% PEG 1 500 ; 30% PEG 4 000 ; 40% propilenglicol și 10% vaselină. Studiind viscozitatea amestecurilor de diferiți polimeri de polietilenglicol, s-a constatat că acestea posedă o viscozitate structurală (15). Comparînd mai multe baze de unguente formate din PEG, pe baza proprietăților reologice, se consideră că baza cea mai corespunzătoare este cea preparată după formula VI din tabelul III (39).

Preparate cu baza nr. III din tabelul III s-au dovedit a fi stabile timp de 8 luni, unguentele conținînd următoarele substanțe active (2) :

Acid boric	5%	*Pix oxycedri*	5%
Acid salicilic	10%	*Resorcinum*	5%
Anaestezin	10%	Rivanol	1%
Antrasolum	10%	*Sulfamidum*	10%
Balsamul de Peru	10%	Sulf. pp.	10%
Bismut subgal.	10%	Tinct. carb. deterg.	10%
Ihtiol	10%	Tripaflavin	1%
Iod și KI	5%	Tumenol	10%
Iodoxichinol.	5%	Zinc oxidat	20%
Natr. boracic.	10%		

Trebuie să remarcăm că mai multe dintre aceste substanțe sînt menționate în diferite farmacopee sau manuale ca incompatibile cu PEG. Totuși — după mai mulți autori — pînă la concentrațiile arătate mai sus pot fi încorporate în PEG.

Pentru prepararea unguentelor, dependent de substanțele active prescrise, se preconizează următoarele procedee de lucru (18) : ihtiolul, naftalanul, gudroanele, balsamul de Peru, azulenele, soluția de gudron de huilă se amestecă, fără încălzire, cu baze.

Cu toate că sînt solubile în PEG, se preconizează încorporarea în baze, la temperatura camerei, a următoarelor preparate : acid salicilic, albastru de metilen, anestezină, cignolină, cloramină, β-naftol, nitrofurazonă, oxitetraciclină, uree. Se va dizolva în baza topită pe baie de apă acidul boric, camforul, cloramfenicolul. Nu este indicată încorporarea în PEG a următoarelor medicamente : acid tanic, fenol, penicilină, bacitracină, iod și sublimat.

Dintre antibiotice, cloramfenicolul (9, 10) și neomicina (51) sînt stabile și complet cedate de baze formate din PEG.

În cazul în care nu dispunem de polimeri lichizi, pentru a obține baza de unguente de consistență corespunzătoare, PEG solide pot fi amestecate, în stare topită, cu diferite cantități de glicerină și apă (în părți egale). După încercările făcute în laboratorul nostru (22), la PEG 6 000 trebuie adăugat cca. 50% glicerină și apă ; la PEG 4 000 — 40% ; iar la PEG 1 500 — 25%, pentru a obține mase de consistență asemănătoare cu cea a vaselinei. Aceste amestecuri sînt compatibile cu mai puține substanțe și au o conservabilitate mai redusă, însă, timp de 6 luni, s-au menținut omogene unguentele care conțineau următoarele substanțe : acid boric 5%, acid salicilic 5%, balsam de Peru 10% (cu PEG 1 500 nu s-a obținut un amestec omogen), dermatol 10%, ihtiol 5% (numai cu PEG 6 000 a fost omogen), oxid de zinc 20%, cloramfenicol 2%.

Polietilenglicolii ca excipienți pilulari. PEG pot fi folosiți ca excipienți pilulari, atît în cazul în care se prepară pilulele, prin procedeul clasic, cît și în cazul preparării pilulelor prin picurare sau turnare în tipar. Ca excipient aglutinant se preconizează PEG 4 000, care este pulverizabil la mojar, și cu o cantitate mică de apă sau glicerină, eventual alcool se poate obține o masă ușor maleabilă (2). Utilizînd în mod asemănător, s-au obținut rezultate bune și cu stearatul de polietilenglicol (19), precum și cu un amestec de 10% stearat de polietilenglicol și 90% PEG 1 500 (47).

La prepararea pilulelor prin picurare, procedeu care constă în încorporarea substanțelor într-o masă topită, care se picură într-un lichid

răcit, în care se solidifică sub formă de mici sfere, PEG 4 000 poate fi folosit cu rezultate bune (3). Popescu și colab. (35, 36, 37) preconizează tot PEG 4 000 ca excipient pentru prepararea pilulelor, prin turnare în tipar (35).

Polietilenglicolii ca excipienți la prepararea comprimatelor și drajeurilor. PEG 4 000 și 6 000 sînt utilizați și ca excipienți aglutinanți și lubrifianți (28, 43). Prin folosirea lor, se poate renunța, de multe ori, la granularea substanțelor active. PEG servesc și pentru granularea uscată a medicamentelor sensibile față de umiditate. Leoveanu și colab. (25) arată, însă, că PEG, cu toate că sînt solubili în apă, prelungesc timpul de dezagregare al comprimatelor. Din această cauză, nu este indicată folosirea lor în cantități mai mari. În schimb pot fi utilizați cu rezultate foarte bune la prepararea comprimatelor cu acțiune prelungită. Astfel, s-a constatat (31) că microtabletele (comprimate pentru implante) confecționate cu PEG 6 000 se resorb în 36—48 de ore, iar dacă se adaugă și metilceluloză, resorbția se poate prelungi după dorință.

La drajefiere, folosirea soluțiilor alcoolice de PEG la realizarea primului strat de acoperire este mult mai rentabilă decît utilizarea siropului. Prin aplicarea PEG, se poate reduce și numărul straturilor la drajefiere (13).

Polietilenglicolii ca solvenți sau stabilizatori ai preparatelor fluide. Datorită proprietăților dizolvante remarcabile, PEG lichizi se folosesc și ca solvenți, mai ales la prepararea soluțiilor injectabile (44). Chiosa și colab. (8) au observat că soluțiile în PEG, administrate intramuscular, irită țesuturile, însă în amestec cu apa, pînă la concentrația de 50%, sînt bine tolerate și se comportă asemănător cu propilenglicolul. Soluțiile de pentobarbital sodic au fost stabilizate cu succes cu 30% PEG 400 (5). Cercetări recente arată că PEG 400 dizolvă la fel de bine ca Tween-ul 20 principalele sulfamide (21), precum și cloramfenicolul (52).

Polietilenglicolii se folosesc cu rezultate bune și ca excipienți care măresc viscozitatea unor soluții, emulsii sau suspensii, contribuind la stabilizarea lor. Prin mărirea viscozității, însă, în general, resorbția devine mai lentă.

În concluzie, putem afirma că PEG sînt excipienți valoroși, care pot fi folosiți la prepararea multor forme farmaceutice. Trebuie, însă, accentuat că nu sînt excipienți „universali“ și numai utilizîndu-le cu discernămînt se poate îmbunătăți, într-adevăr, calitatea medicamentelor preparate, atît în farmacie, cît și în industrie.

BIBLIOGRAFIE

1. ARKEL C. G. — *Ann. pharm. franç.*, 1960, nr. 18, p. 73—81.
2. BEUTTNER W., STEIGER-TRIPPI K. — *Schweiz. Apoth. Ztg.*, 1958, vol. 96, p. 293, 313, 318, 346.
3. BJORNSON S., MILLER H. O. — *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1956, vol. 45, p. 618 ; citat de 35.
4. BLISSITT CH. W., TINKER R. B., HUSA W. J. — *J. Pharm. Sci.*, 1961, vol. 50, p. 56—58.
5. BODIN J. I., TAUB A. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1955, vol. 44, p. 296.
6. BOGNARNE LABANCZ K. — *Gyogyszereszet*, 1967, nr. 11, p. 50—53.
7. BÜCHI J., KUTTNER H. — *Pharm. Acta helv.*, 1950, vol. 25, nr. 37, citat de 39.
8. CHIOSA L., DUMITRESCU S., VREJOIU GH. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 13, p. 663.

9. ELLŐ I., SZITA J. — *Acta pharm. hung.*, 1957, vol. 27, p. 280.
10. ELLŐ I., SZITA J. — *Pharmazia*, 1959, nr. 14, p. 269.
11. ELLŐ I., KATONA K. — *Acta pharm. hung.*, 1959, vol. 29, p. 14—21.
12. FINCHER J. H., ENTREKIN D. N., HARTMAN C. W. — *J. pharm. Sci.*, 1966, vol. 55, p. 23—28.
13. GANS E. H., CHAVKIN L. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1954, vol. 43, p. 483—85 ; referat în *Pharm. Zentralh.*, 1956, vol. 95, p. 28.
14. GHAFOOR M. A., HUYCK C. L. — *Amer. J. Pharm.*, 1962, vol. 134, p. 63—69.
15. GLUSMAN M. H., BAŞUROVA G. S., DAŞEVSKAIA B. J. — *Aptecinoe Delo*, 1963, vol. 12, nr. 5, p. 17—23.
16. GSTIRNER F. — Grundstoffe u. Verfahren der Arzneibereitung, Ed. F. Enke, Stuttgart, 1960.
17. GSTIRNER F., ELSNER R. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1964, nr. 14, p. 281.
18. HORSCH W. — *Pharm., Zentralh.*, 1960, vol. 99, p. 99—107.
19. KATONA K. — *Gyogyszereszet*, 1961, nr. 5, p. 456.
20. KEDVESSY GY. — Gyogyszeretechnologia, Ed. Medicina, Budapesta, 1965.
21. KHAWAM M. N. şi colab. — *Sci. Pharm.*, 1965, vol. 33, p. 90—101, 153—161 ; 1960, vol. 34, p. 209—213.
22. KÓSA I. — Comunicare prezentată la U.S.S.M., Filiala Tîrgu Mureş, martie 1967.
23. KROGERUS V. E., TOLVI M. — *Acta pharm. Sinica*, 1965, nr. 2, p. 327 ; referat în *Sci. Pharm.*, 1966, vol. 34, p. 167.
24. LACH J. L., BLAUG S. M. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1957, vol. 46, p. 615 ; referat în *Acta pharm. hung.*, 1959, vol. 29, p. 83.
25. LEOVEANU O., ZAHARIA N., PILEA V., SELMICIU I. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 14, p. 35—39.
26. MÜNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. E. — Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche, Verlag, Stuttgart, 1959.
27. NAUMANN H. — *Pharmazie, Pharm. Praxis*, 1959, vol. 14, nr. 2—5, p. 169.
28. NOVOSIŢKAIA S. A., KOROTENKO T. A. — *Aptecinoe Delo*, 1957, vol. 6, nr. 4, 13—16.
29. OŢELEANU D., STĂNESCU V. — Prepararea medicamentelor în farmacie, Ed. medicală, Bucureşti, 1961.
30. PANDULA E. — *Gyogyszereszet*, Ed. Medicina, Budapesta, 1959.
31. PATEL K. S., GUTH E. P. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1954, vol. 43, p. 754.
32. PATER N. K., FOSS N. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, vol. 53, p. 94.
33. PETERSON CH. F., GUIDA A. J. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci.*, 1953, vol. 42, p. 537.
34. PETERSON CH. F., LEE C. D., CHRISTIAN J. E. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1953, vol. 42, p. 731.
35. POPESCU C., PÎSLĂRAŞU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 9, p. 149—53.
36. POPESCU C. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 10, p. 149—57.
37. POPESCU C., BRĂILEANU CL., FICA C., POPESCU AR. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 14, p. 711—18.
38. ROSENTHALER L. — *Pharm. Ztg.*, 1961, vol. 106, p. 821.
39. SCHULTE K. E., KASSEN M. A. — *Pharm. Acta helv.*, 1964, vol. 39, nr. 77—83, p. 383.
40. SCHWARZ T. W., BICKSEL K. — *Pharm. Acta helv.*, 1963, vol. 38, p. 861—70.
41. SINGH P., GUI-MORY J. K., SOKOLOSKI TH. D., BENET L. Z., BHATIA V. N. — *J. Pharm. sci.*, 1966, vol. 55, p. 63—68.
42. SMYTH H. F., CARPENTER C. P., WEIL C. S. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci.* 1950, vol. 39, p. 349, citată de 48.
43. SPERANDIO G. J., DE KAY H. G. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1952, vol. 41, p. 245.
44. SPIEGEL A. J., NOSEWORTHY M. M. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, vol. 52, nr. 27, p. 917.
45. STAUDINGER H., SCHWEITZER O. — *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1929, vol. 62, p. 2 395, citat de 48.
46. SZEKELY ISTVANNE — *Gyogyszerlszet*, 1967, nr. 11, p. 23—25.
47. TAKACS M. — *A Gyogyszeresz*, 1954, nr. 9, p. 121.
48. TAKACSI NAGY G., BALKAY A. — *Gyogyszereszet*, 1963, nr. 7, p. 401.
49. TARDOS L., WEIMANN J., ELLŐ I. — *Pharmazie*, 1959, nr. 14, p. 526.
50. TARDOS L., ELLŐ I., MAGDA K., JOBBAGYI ZS-NE — *Acta Pharm. hung.*, 1959, vol. 29, p. 22—26.
51. YOUSEF R. T. — *Sci. Pharm.*, 1965, vol. 33, p. 1—5.

52. YOUSEF R. T., GHOBASKY A. A., KHAWAM M. N. — *Sci. Pharm.*, **1966**, vol. 34, p. 185.
53. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, 1965.
54. * * * — Sterreich. Arzneibuch, ed. a IX-a, 1960.
55. * * * — Praescriptiones macistrales, Schweiz. Apothekerverein, 1956, citat de 16, 48.
56. * * * — Deutsche Apotheker Buch, ed. a VI-a, suppl., 3, 1959, citat de 35.

Articol intrat în redacţie la 22.VI.1967.

Indicele de clasificare: **615.781.212**

RÉSUMÉ

I. Ádám — LES POLYÉTHYLINEGLYCOLS DANS LA PRATIQUE PHARMACEUTIQUE

On passe en revue les possibilités d'utilisation des polyéthylineglycols (PEG) dans la pratique pharmaceutique. On présente des exemples concernant les avantages des PEG dans la préparation de certaines formes pharmaceutiques. On insiste spécialement sur l'emploi de ces produits en tant qu'excipients d'onguents. En soulignant aussi leurs incompatibilités avec différents médicaments, on précise que les PEG ne sont pas d'excipients „universels". Toutefois, leur utilisation avec discernement peut améliorer considérablement la qualité d'un grand nombre de produits élaborés aussi bien dans la pharmacie, que dans l'industrie.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Ádám — DIE POLYÄTHYLENGLYKOKOLLE IN DER PHARMAZEUTISCHEN PRAXIS

Verf. gibt eine Übersicht der Verwendungsmöglichkeiten der Polyäthylenglykokolle in der pharmazeutischen Praxis. Er nennt Beispiele für die Vorteile, die die PÄG bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate bieten. Es wird besonders die Verwendung dieser Stoffe als Salbengrundlage empfohlen. Verf. betont auch die Inkompatibilität der PÄG mit verschiedenen Arzneimitteln and hebt hervor, dass sie nicht als „universelle" Exzipientien gelten können. Ihre vernünftige Anwendung kann jedoch die Qualität vieler sei es in der Apotheke, sei es in der Industrie verfertigten Präparate beträchtlich verbessern.

SUMMARY

I. Ádám — POLYAETHYLENGLYCOLS IN PHARMACEUTICAL PRACTICE

The possibilities are reviewed for the use of polyaethylenglycols (PEG) in pharmaceutical practice. Several examples are presented concerning the advantages of PEG in the preparation of some pharmaceutical forms. The utility is tressed especially on the use of these substances as base for onguents. It is evidenced the incompatibility of this substances with various drugs as well as the fact that PEG are not "universal" excipients although their careful use may considerably improve the quality of many elaborated preparations in pharmacy as well as in industry.

РЕЗЮМЕ

Л. Адам — ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЫ В АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКЕ

Автор делает обзор возможностей использования полиэтиленгликолов в аптечной практике. Приводятся примеры преимуществ, представляемых полиэтиленгликолами при приготовлении некоторых аптечных форм. Автор подчеркивает, что полиэтиленгликолы могут быть использованы главным образом как основы для мазей. Подчеркивая несовместимость полиэтиленгликолов с некоторыми медикаментозными препаратами, автор обращает внимание на то, что они не являются ,,универсальными'' основами. Все же, их применение с разборчивостью может значительно улучшить качество многих препаратов, приготовляемых как в аптеках, так и на предприятиях медицинской промышленности.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 1, anul 1968

Contribuţii la stabilirea corelaţiei dintre derivaţii o-dihidrofenolici şi uleiul volatil în *Lamium galeobdolon* (*L.*) *Crantz* şi *Folium menthae*

EUG. CONSTANTINESCU, DOINA ALBULESCU, ECATERINA NICHIFORESCU, MARIA CHILIMENT, STELA MITEA

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie (Facultatea de farmacie) din Bucureşti şi Laboratorul de analize al I.C.C.A. din Bucureşti

Produsele vegetale cu un conţinut bogat în uleiuri volatile, întrebuinţate empiric din timpuri străvechi în diverse scopuri terapeutice, au făcut obiectul numeroaselor cercetări experimentale, care au demonstrat multiplele proprietăţi farmacodinamice (antimicrobiene, citofilactice, vermifuge, antispasmodice şi coleretice) ale acestor principii active (1—3). Uleiurile volatile sînt larg răspîndite în regnul vegetal, dar există familii atît de bogate în plante aromatice, încît prezenţa acestora le caracterizează *(Rosaceae, Labiatae, Rutaceae, Umbeliferae* şi *Compositae).*

În compoziţia chimică a uleiurilor volatile din speciile aparţinînd familiei *Labiatae* intră frecvent terpene ciclice (mentol, pinen, borneol etc.), constituenţi care arată apartenenţa acestei familii la ordinul *Tubiflorales,* care derivă din ordinul *Rosales* (4). Înrudirea filogenetică dintre cele două ordine este fundamentală şi pentru faptul că în speciile aparţinînd familiei *Rosaceae,* pe lîngă uleiuri (cu terpene aciclice), se găsesc taninuri întîlnite şi la plantele din familia *Labiatae.* O deosebire biochimică între aceste două familii înrudite din punct de vedere taxonomic constă în faptul că la *Rosaceae* se găsesc taninuri mixte, pe cînd la *Labiatae* se găsesc taninuri la baza cărora stau acizi odihidrofenolici de tip acid cafeic (5). Coexistenţa ulei volatil-tanin la labiate este explicată astăzi prin faptul că au un precursor comun, acetil-coenzima A (6).

Avînd ca punct de plecare această legătură biogenetică şi cunoscînd din literatura de specialitate consultată că acţiunea coleretică a unor produse vegetale se datoreşte şi acizilor cafeic şi mai ales clorogenic (7), ne-am propus să stabilim corelaţia dintre aceşti acizi o-dihidrofenolici şi uleiul volatil în frunzele de *Mentha piperita (L)* şi *Lamium galeobdolon (L) Crantz.* Stabilind această corelaţie se va putea preciza dacă în loc de *Folium menthae* se poate folosi *Herba menthae,* care deşi cu un

conţinut mic în ulei volatil (0,60—1,25% faţă de *Folium menthae* 1,5—2,80%) ar putea echivala din punct de vedere farmacodinamic, datorită unui conţinut mărit în derivaţi o-dihidrofenolici, produsul constituit exclusiv din frunze (8).

Menţionăm totodată că răspunzător de acţiunea antispastică şi coleretică a produsului *Folium menthae* este considerat numai uleiul (9, 10), fără să existe vreo referire privitoare la legătura dintre prezenţa compuşilor o-dihidrofenolici şi această ultimă acţiune.

Planta *Lamium galeobdolon (L) Crantz*, intrată prea puţin în sfera investigaţiilor ştiinţifice, se utilizează în medicina noastră populară cu bune rezultate în tratamentul leucoreei [1].

★

Lamium galeobdolon (L) Crantz (gălbeniţă) este o labiată comună în toată ţara, prin pădurile şi tufărişurile umede, din subzona fagului şi a molidului, pînă la 1 500 m altitudine. Dintr-un rizom scurt, oblic, se dezvoltă tulpini aeriene erecte şi stoloni cu rădăcini adventive. Tulpinile glabrescente înalte de 30—60 cm prezintă frunze ovate, peţiolate, pe margini neregulat sectat dinţate. Florile sesile, galbene aurii sînt dispuse în cime cîte 3—7. Fructele sînt nucule negre care prezintă caranculă (fig. 1).

Din literatura de specialitate consultată (Wehmer, Karrer, Paech, Berger, Gessner, Madaus, Gildemeister) reiese că din punct de vedere chimic, această plantă nu a fost cercetată.

Fig. 1

Folium menthae, produs utilizat în terapeutică pentru proprietăţile sale carminative, coleretice şi antispasmodice, a fost obiectul a numeroase cercetări româneşti care au condus la constatarea că *Mentha piperita*

---

[1] Culegerea personală din folclorul medical al Regiunii Argeş.

(Mitcham) (L), cultivată la noi în ţară, echivalează din punctul de vedere al calităţii cu cea obţinută în culturile altor ţări. Într-adevăr, cantitatea de ulei volatil este cuprinsă între 1,25 şi 2,80 %, iar constituenţii acestuia identificaţi prin cromatografia în strat subţire, mentolul, acetatul de metil, mentona, mentofuranul se găsesc în limitele cerute de F.R. VIII şi menţionate de literatura de specialitate (11—13). Derivaţii flavonici şi taninul necondensat (3,5—4,5 %) din *Folium menthae*, caracterizat prin prezenţa acizilor cafeic, ferulic şi p. cumaric (8, 14, 15) nu au preocupat pe cercetătorii noştri pînă în prezent.

Pe baza acestor considerente ne-am propus să determinăm conţinutul în ulei volatil din *Lamium galeobdolon (L) Crantz* şi *Folium menthae*, concomitent cu derivaţii o-dihidrofenolici de tip acid cafeic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Materialul de lucru folosit a fost planta *Lamium galeobdolon (L) Crantz.* recoltată după căderea florilor, din comuna Valea Mare-Argeş, în toamna anului 1966, două sorturi procurate din comerţ de *Folium menthae* (extra şi calitatea I) şi partea aeriană înflorită de la *Mentha piperita (herba)*, provenită din depozitul Soreşti [1].

Determinarea uleiului volatil din probele de analizat s-a realizat prin procedeul indicat de F.R. VIII (16). Rezultatele obţinute sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Proba analizată		9 % ulei volatil
	Planta	Organul	
1	*Lamium galeobdolon (L.) Crantz*	Frunza	0
		Tulpina	1,1
		Rădăcina	0
2	*Mentha piperita (L.)*	Frunza sort extra (C.A.P. Buzău)	1,09
		Frunza sort calit I (C.A.P. Buzău)	0,99
		Partea aeriană (C.A.P.) Soreşti	0,72

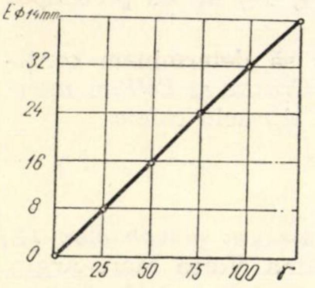
Determinarea o-dihidrofenolilor de tip acid cafeic am efectuat-o prin metoda fotocolorimetrică a lui Jonhson (17), care foloseşte reactiv Arnow (10 g nitrit de sodiu, 10 g molibdat de sodiu la 100 ml apă), considerat specific acestor constituenţi.

Pentru obţinerea curbei-etalon am pipetat în eprubete cu diametrul de 14 mm 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ml soluţie acid cafeic 0,025 % în alcool metilic 50°. În fiecare eprubetă am adăugat 1 ml HCl 0,5 N, 1 ml reactiv

[1] Mulţumim tov. farmacist C. Constantinescu pentru bunăvoinţa arătată în procurarea sorturilor de *Mentha*.

Arnow, am agitat ușor și apoi am adăugat 1 ml NaOH 1 N. Se formează o colorație roșie, a cărei citire am efectuat-o la fotocolorimetrul Lange, filtru albastru deschis-verde.

Obținerea soluției extractive 4 g din fiecare probă de *Lamium galeobdolon (L) Crantz.* și *Mentha piperita,* pulverizate, cîntărite exact, sînt introduse într-un balon de 250 cm³ cu 80 ml alcool etilic 50ᶜ. Se ia tara și se refluxează pe baia de apă timp de 30 de minute. După răcire se completează la greutatea inițială cu alcool de 50ᶜ și se filtrează prin hîrtie de filtru [soluție A, 1 ml = 0,05 g produs uscat (18)].



Graficul 1. — Curba etalon de extincție a acidului cafeic.

Determinarea o-dihidrifenolilor totali de tip acid cafeic din probele de *Lamium galeobdolon* am realizat-o utilizînd 0,5 ml soluția A (0,025 produs vegetal), obținut din probele de *Lamium galcobdolon (L) Crantz.* Am determinat o-dihidrofenolilor totali de tip acid cafeic astfel : cantitatea luată în lucru am introdus-o într-un balon cotat de 10 ml, am adăugat 1 ml HCl 0,5 N, 1 ml reactiv Arnow, 1 ml soluție NaOH 1 N și am completat la semn. Intensitatea colorațiilor obținute am precipitat-o la fotocolorimetrul Lange, folosind filtrul și eprubetele menționate la stabilirea curbei. Eprubeta-martor conține în locul reactivului Arnow 1 ml apă.

În cazul probelor de *Mentha piperita,* 1 ml din soluția A s-a diluat cu 9 ml apă. Din această soluție s-a luat pentru determinarea o-dihidrofenolilor totali de tip acid cafeic 0,1 ml (1 ml din soluția astfel obținută = 0,01 ml soluție A = 0,0005 g produs vegetal). Cantitatea de o-dihidrofenoli totali de tip acid cafeic din *Lamium galeobdolon (L) Crantz* și *Mentha piperita (L)* corespunzătoare extincțiilor obținute este redată în tabelul II.

În vederea separării cromatografice și dozării fotocolorimetrice a acizilor cafeic, clorogenic și alți derivați o-dihidrofenolici din probele de

Tabelul II

Nr. crt.	Proba analizată		Acid clorogenic			Acid cafeic		
	Planta	Organul	E	9 %	9% din totalul o-dihidrofenolilor	E	9 %	9% din totalul o-dihidrofenolilor
1	*Lamium galeobdolon (L.) Crantz.*	Frunza	18	0,37	100	Urme nedozabile		
		Tulpina	5	0,10	50			
		Rădăcina	7	0,14	50			
2	*Mentha piperita (L.)*	Frunza sort extra (C.A.P. Buzău)	13	2,03	36	11,5	1,80	32
		Frunza sort calit. I (C.A.P. Buzău)	13	2,03	38	11,5	1,80	34
		Partea aeriană (C.A.P. Sorești)	14	0,60	38	12	1,87	37

Lamium galeobdolon (L) Crantz. și *Folium menthae* am preparat soluții extractive astfel : la 40 ml soluție A (2 g produs uscat) am adăugat 5 ml soluție 20% acetat de plumb. Precipitatul separat cantitativ, s-a spălat de două ori prin centrifugare (5 minute la 3 000 de turații/min.), cu cîte 10 ml H_2O distilată caldă. După decantarea apelor de spălare se tratează precipitatul cu 2 ml soluție 10% H_2SO_4, se amestecă bine și se adaugă apoi 1 ml alcool etilic 96^c, centrifugîndu-se din nou. Lichidul limpede obținut

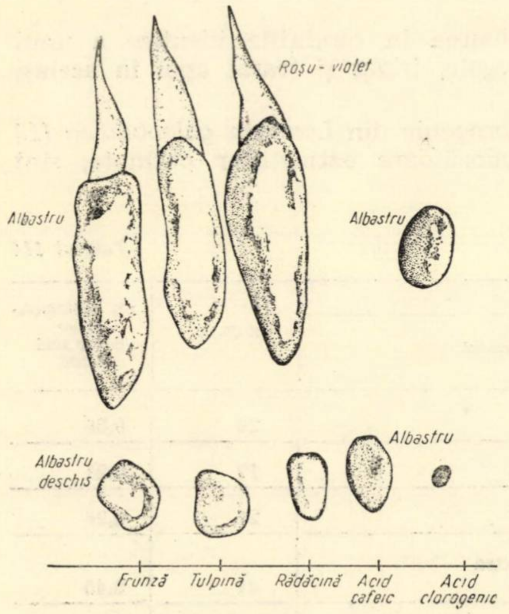


Fig. 2. — Lamium galeobdolon L. *(Crantz).*

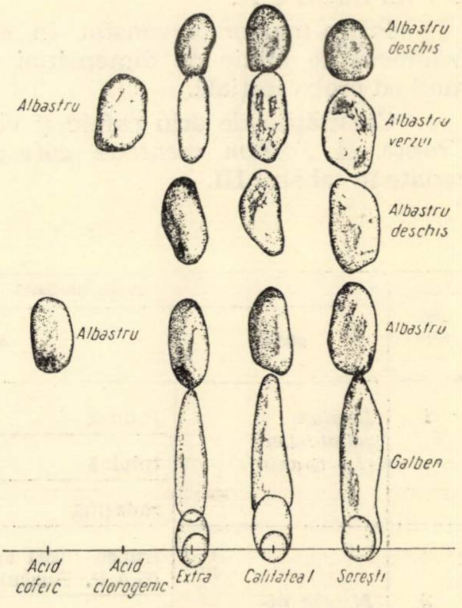


Fig. 3. — Mentha piperita L. *(Hudson).*

este adus cantitativ într-un balon de 10 ml, iar depozitul se spală de trei ori cu cîte 2 ml alcool etilic de 70^c.

Cromatografia pe hîrtie. Din soluțiile A purificate ca mai sus, obținute din frunza, tulpina și rădăcina de *Lamium galeobdolon (L) Crantz.*, s-a adus pe hîrtie cromatografică cîte 0,075 ml (= 0,015 g produs uscat). Din probele de *Folium menthae* am folosit 0,01 ml soluție A purificată (= 0,002 g produs uscat).

Am folosit hîrtie Schleicher-Schülle 2 043 b, sistem ascendent, developarea făcîndu-se cu HCl 0,1 N, timp de 45 de minute, după ce în prealabil am menținut hîrtia 15 minute în atmosfera lichidului de irigare.

Cromatogramele au fost uscate la 50—60° în etuvă, iar spoturile au fost delimitate la lumina ultravioletă, fără a folosi un reactiv de culoare (fig. 2 și 3).

Din cromatogramele alăturate se observă că toate probele de *Lamium galeobdolon (L.) Crantz.* conțin urme de acid cafeic (Rf = 0,25) ; acidul clorogenic (Rf = 0,60) prezintă un spot întins, probabil din cauza pigmenților antocianici (colorație roșie în mediu acid), care migrează o dată cu aceasta în sistemul de cromatografie folosit.

Probele de *Folium menthae* studiate conţin acid cafeic, acid clorogenic şi un al treilea compus (Rf = 0,41) cu fluorescenţă albastră verzuie. Totodată prin revelarea cu $AlCl_3$ am pus în evidenţă şi derivaţii flavonici (Rf = 0,52).

Determinarea o-dihidrofenolilor de tip acid cafeic separaţi prin cromatografie cu reactiv Arnow. Separat am decupat şi fragmentat spoturile obţinute, acoperindu-le cu 7 ml apă distilată şi menţinîndu-le în contact timp de 10 minute. Am adăugat apoi 1 ml HCl 0.5 N, 1 ml reactiv Arnow şi 1 ml NaOH 1 N.

Proba-martor a constat în eluarea în condiţiile identice a unui fragment de hîrtie de dimensiuni egale, irigat şi tratat apoi în acelaşi mod cu proba iniţială.

Cantităţile de acid cafeic şi clorogenic din *Lamium galeobdolon (L) Crantz.* şi *Folium menthae* corespunzătoare extincţiilor obţinute, sînt redate în tabelul III.

Tabelul III

Nr. crt.	Proba analizată		E ∅ 14	g% o-dihidrofenolilor de tip acid cafeic
	planta	organul		
1	*Lamium galeobdolon (L.) Crantz*	Frunză	29	0,36
		tulpină	17	0,21
		rădăcină	21	0,26
2	*Mentha piperita (L.)*	frunză sort extra (C.A.P. Buzău)	41	6,40
		frunză sort calit. I (C.A.P. Buzău)	39	6,09
		partea aeriană (C.A.P. Soreşti)	37	5,87

Precizia metodei folosite pentru dozarea derivaţilor o-dihidrofenolici totali s-a stabilit pe 10 determinări, calculîndu-se eroarea de ± 6,5%.

Precizia metodei folosite pentru dozarea acidului clorogenic s-a stabilit pe 8 determinări, calculîndu-se eroarea de 12,2%. Metodele utilizate (18) sînt foarte rapide, determinarea derivaţilor o-dihidrofenolici realizîndu-se în mai puţin de o oră, iar cea a conţinutului total în aproximativ 3 ore. În total, dozarea durează în medie 4 ore.

Datele prezentate în tabelele II şi III coroborate cu rezultatele obţinute la determinarea uleiului volatil (tabelul I) permite să presupunem corelaţia biogenetică dintre acesta şi derivaţii o-dihidrofenolici. Într-adevăr, la probele de *Mentha* şi *Lamium galeobdolon* analizate, cantitatea de ulei volatil este invers proporţională faţă de aceea a acizilor clorogenic şi respectiv cafeic (tabelele I—III).

Ştiind că acidul cafeic şi în special acidul clorogenic au un rol important în efectul coleretic al produsului *Folium Menthae* considerăm că la aprecierea calităţii acestuia nu trebuie neglijat conţinutul în derivaţi o-dihidrofenolici.

CONCLUZII

1. Am determinat pentru prima dată conținutul de ulei volatil și în derivați o-dihidrofenolici (acid clorogenic, acid cafeic) în frunza, tulpina și rădăcina de *Lamium galeobdolon (L) Crantz.*

2. Totodată am dozat pentru prima oară la noi în țară cantitatea derivaților o-dihidrofenolici (acid clorogenic și acid cafeic) din produsul *Folium menthae* indigen.

3. Avînd în vedere legătura biogenetică dintre uleiurile volatile și derivați ai o-dihidrofenolilor, am arătat pentru prima dată raportul existent între acești constituenți la plantele studiate.

BIBLIOGRAFIE

1. DEBELMAS A. M., ROCHAT J. — *Pl. méd. et phytoth.*, 1967, nr. 1, p. 23.
2. FARNSWORTH N. R. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1966, nr. 55, p. 230.
3. PARIS R. R., MOYSE H. — Matiere médicale, Ed. Masson, Paris, 1963, p. 106.
4. BLAGOVESCENSCHI A. V. — Bazele biochimice ale procesului de evoluție la plante, Ed. agrosilvică, București, 1953, p. 88.
5. HERRMANN K. — *Arch. Pharm.*, 1960, nr. 193, p. 1 043.
6. ALSTON R. E., TURNER B. L. — Biochimical Systematica, ed. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J., S.U.A., 1963, p. 194.
7. PARIS R. R., MOYSE H. — Citat p. 85.
8. AUSTER F., SCHÄFER J. — *Mentha piperita L.*, Ed. Thieme, Leipzig, 1958, Lieferung 22.
9. GOINA T., RADU A., PETCU P. — Lucrări prezentate la conferința națională de farmacie, București, 1963, p. 90.
10. CLAUS P. E., TYLER V. E. — Pharmacognosy, Ed. Lea Febiger, Philadelphia, 1965, p. 197.
11. SOLACOLU TH., KOLLO C. — *Rev. sanit. milit.*, 1936, nr. 3.
12. ROTHBÄCHER H., BEDŐ E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 535.
13. ROTHBÄCHER H., CRIȘAN C., BEDŐ E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 733.
14. PAHENOVA K. V. — Biokimiya, 1956, nr. 21, p. 279.
15. HERRMANN K. — *Arch. Pharm.*, 1959, nr. 192, p. 325.
16. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, București, 1965, p. 785.
17. JOHNSON G., SCAAL L. A. — *Amer. Potato J.*, 1957, nr. 34, p. 200.
18. NICHIFORESCU E., CUCU V. — *Ann. pharm. franç.*, 1965, nr. 23, p. 419.

Articol intrat în redacție la 16.V.1967.

Indicele de clasificare : 615.32 Lamium galeobdolon

RÉSUMÉ

Eug. Constantinesco, Doina Albulesco, Ecaterina Nichiforesco, Maria Chiliment, Stela Mitea — CONTRIBUTION À L'ÉTABLISSEMENT DE LA CORRÉLATION ENTRE LES DÉRIVÉS O-DIHYDROPHÉNOLIQUES ET L'HUILE VOLATILE, DANS *LAMIUM GALEOBDOLON (L.) CRANTZ* ET *FOLIUM MENTHAE*

En tenant compte, d'une part, de la corrélation biogénétique entre les huiles volatiles et les dérivés des O-dihydrophénoles et, d'autre part, de l'action cholérétique de l'acide chlorogénique, les auteurs déterminent pour la première fois la teneur en huile volatile et en dérivés O-dihydrophénoliques (acide chlorogénique, acide caféique) de la feuille, du tronc et de la racine de Lamium galeobdolon (L.) Crantz ; ils dosent pour la première fois dans notre pays la quantité de derivés O-dihydrophénoliques (acide chlorogénique, acide caféique) contenue dans le produit *Folium menthae* indigène ; ils établissent le rapport existant entre les dérivés O-dihydrophénoliques et l'huile volatile des plantes étudiées.

ZUSAMMENFASSUNG

Eug. Constantinescu, Doina Albulescu, Ecaterina Nichiforescu, Maria Chiliment, Stela Mitea — ZUR FESTSTELLUNG EINER BEZIEHUNG ZWISCHEN DEN O-DIHYDROPHENOLDERIVATEN UND DEM FLÜCHTIGEN ÖL IN *LAMIUM GALEOBDOLON* (L.) *CRANTZ* UND *FOLIUM MENTHAE*

In Anbetracht, einerseits, der biogenetischen Beziehung zwischen den flüchtigen Ölen und den o-Dihydrophenolderivaten und anderseits der choleretischen Wirkung von Chlorogensäure bestimmten Verff. zum ersten Mal den Gehalt an flüchtigem Öl und an o-Dihydrophenolderivaten (Chlorogen-, Koffeinsäure) in den Blättern, Stengeln und Wurzeln von Lamium galeobdolon (L.) Crantz' nehmen zum ersten Mal in Rumänien die mengenmässige Bestimmung der o-Dihydrophenolderivate (Chlorogen-, Koffeinsäure) in der einheimischen Droge *Folium Menthae* vor und stellten bei den untersuchten Pflanzen das Verhältnis zwischen o-Dihydrophenolderivaten und flüchtigen Ölen fest.

SUMMARY

Eug. Constantinescu, Doina Albulescu, Ecaterina Nichiforescu, Maria Chiliment, Stela Mitea — CONTRIBUTIONS TO THE DEFINITION OF CORRELATIONS BETWEEN O-DIHYDROPHENOLIC DERIVATIVES AND THE VOLATILE OIL OF *LAMIUM GALEOBDOLON* (L.) *CRANTZ* AND *FOLIUM MENTHAE*

In view of the biogenetic correlation between volatile oils and o-dihydrophenols, on the one hand, and the chloretic action of chlorogenic acid on the other, the authors determined for the first time the volatile oil content and o-dihydrophenolic derivatives (chlorogenic acid, caffeic acid) in the leaves, stem and roots of *Lamium galeobdolon* (L.) *Crantz* and of indigenous Folium menthae, establishing the existing relationship between volatile oil and o-dihydrophenolic derivatives.

РЕЗЮМЕ

Е. Константинеску, Дойна Албулеску, Екатерина Никифореску, Мария Килимент, Стела Митя — К ВОПРОСУ УСТАНОВЛЕНИЯ СООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ О-ДИГИДРОФЕНОЛОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ И СОДЕРЖАНИЕМ ЛЕТУЧЕГО МАСЛА В *Lamium galeobdolon (L) Crantz* и *Folium menthae*

Принимая во внимание с одной стороны биогенетические соотношения, существующие между летучими маслами и производными о-дигидрофенолов, а с другой стороны — холеретическое действие хлорогеновой кислоты, авторам удалось впервые определить содержание летучего масла и о-дигидрофеноловых производных (хлорогеновая кислота, кофейная кислота) в листьях, стебле и корнях растения *Lamium galeobdolon (L) Crantz*. Они, впервые в Румынии, произвели количественное определение о-дигидрофеноловых производных (хлорогеновая кислота, кофейная кислота) в румынском препарате *Folium menthae* и установили соотношения, существующие между о-дигидрофеноловыми производными и летучим маслом в этих, исследованных ими растениях.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 1, anul 1968

Studiul florei medicinale spontane din Raionul Moldova Nouă

R. ZITTI, V. CALCANDI, IOSEFINA CALCANDI, SILVIA-MARIETA GRUIA, ELENA IOACHIMESCU

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

În continuarea studiilor legate de cartarea economică a plantelor medicinale din flora spontană indigenă, în anul 1966 s-a studiat și cartat flora spontană a Raionului Moldova Nouă.

În ceea ce privește amplasarea geografică, precum și substratul geologic al Raionului Moldova Nouă, menționăm următoarele :

Raionul Moldova Nouă (Regiunea Banat) este situat pe malul stîng al Dunării de la intrarea ei în țară și pînă la Colonia minieră Cozla.

O rețea bogată de pîraie și rîuri (afluenții Dunării) străbate acest raion. Rîurile principale sînt Berzasca și Sirinia.

Relieful raionului este destul de accidentat, fiind format din munții Baziașului și ultimele ramificații ale Almașului, vîrfurile lor oscilînd între 500 și 740 m altitudine.

Subsolul raionului este constituit, în majoritate, din șisturi cristaline. Două benzi orientate nord-sud, formate din roci din jurasic, însoțite de cretacicul inferior, întrerup șisturile cristaline pe linia Cărbunari-Moldova Nouă și între Berzasca și Cozla.

Prima bandă este însoțită spre est de altă bandă îngustă, formată din roci eruptive instrusive, în direcția Gîrnic, Sichevița, Liubcova.

Plantele medicinale identificate în raion și aprecierile cantitative asupra materiei prime ce se poate obține din diversele stațiuni :

Polypodiaceae

Dryopteris filix mas (L) Schott. Rhizoma = 16 500 kg
Valea Sirinia (6 000), Bigăr (500), Valea Berzasca (10 000).

Urticaceae

Urtica dioica L. Follium = 17 200 kg
Orevița (1 000), Liubcova (1 000), Valea Sirinia (5 200), Berzasca (10 000).
Parietaria officinalis L. Herba = 8 000 kg
Valea Alibeg (1 000), Valea Liubcova (1 000), Valea Sirinia (3 000), Padina lui Matei (1 000).

Papaveraceae

Chelidonium majus L. Herba = 250 kg
Baziaş (50), Valea Sirinia (200).

Hypericaceae

Hypericum perforatum L. Herba = 900 kg
Sicheviţa (100), Gîrnic (100), Sirinia (500), Valea Berzasca (200).

Rosaceae

Crataegus monogyna Jac. Fructus = 3 100 kg
Valea Ribiş (400), Belobreşca (500), Valea Locva (500), Valea Radimna (500), Valea Moldoviţa (800), de la Stinapari spre Zlatiţa (400).
Rubus sp. Folium = 33 600 kg
Zlatiţa — Păd. Locva (500), Moldoviţa (500), Suşca-Valea Mare (1 000), Valea Alibeg (500), Valea Cicălovăţ (2 000), Valea Cruşoviţa (500), Gîrnic (1 000), Valea Oreviţa (1 000), Valea Liubcova (1 000), Valea Sirinia (6 000), Bigăr (4 100), Drencova (500), Cozla (500), Padina lui Matei (700), Valea Berzasca (10 000).
Fragaria sp. Folium = 2 100 kg
Stinapari spre Zlatiţa (500), Văile Vrela şi Liborojdea (300), Valea Sirinia (1 000), Bigăr (300).
Filipendula hexapetala Gilib. Flores = 600 kg.
Bigăr (300), Valea Berzasca (300).
Agrimonia eupatoria L. Herba = 600 kg
Belobreşca (100), Valea Pojojena şi Valea Mică (100), Valea Alibeg (100), Gîrnic (100), Divici (100), Valea Berzasca (100).
Rosa sp. Fructus = 1 100 kg
Zlatiţa — Pădurea Locva (100), Baziaş (100), Valea Ribiş (100), Velica Potoc (100), Belobreşca — Valea Dubochi Potoc (100), Valea Moldoviţei (200), Bigăr (300), de la Moldova Nouă spre Padina lui Matei (100).
Prunus spinosa L. Flores = 800 kg
Zlatiţa — Pădurea Locva (200), Gîrnic (100), Drumul spre Ravensca (100), Valea Sirinia (100), Bigăr (100), de la Bigăr spre Cozla (100).

Leguminosae

Trifolium repens L. Flores = 900 kg
Stinapari — Zlatiţa (200), Suşca-Valea Mare (150), spre Gîrnic (200), Drumul spre Ravensca (200), Bigăr (300).
Robinia pseudacacia L. Flores = 500 kg
Valea Pojejena şi Valea Mică (5 000).

Malvaceae

Malva silvestris L. Folium = 800 kg
Valea Ribiş (100), Velica Potoc (100), Belobreşca (100), Valea Radimna (100), Divici (100), Valea Pojojena şi Valea Mică (100), între Berzasca şi Gornea (100), spre Ravensca (100).

Tiliaceae

Tilia tomentosa Mnch. Flores = 11 200 kg
Valea Ribiş (2 000), Belobreşca-Valea Locva (1 800), Valea Radimna (500), Valea Oravița (500), Valea Liubcova (500), Bigăr (1 600), Valea Recica (500), Pîrneura (1 000), Socol (1 000), Suşca-Valea Mare (500), Valea Sirinia (1 300).
Tilia cordata Mill. Flores = 3 900 kg
Pădurea Locva (1 300), Pîrneura (1 000), Socol (500), Valea Radimna (500), Stinapari (500).

Cornaceae

Cornus mas L. Fructus = 700 kg
Valea Ribiş (200), Valea Liubcova (200), Bigăr (300).

Solanaceae

Atropa belladonna L. Radix = 600 kg
Valea Liubcova (100), Valea Sirinia (500).
Scopolia carniolica Jac. Rhizoma = 150 kg
Valea Sirinia (150).
Datura stramonium L. Folium = 150 kg
Valea Pojejena-Valea Mică (50), Valea Alibeg (50), Gîrnic (50).

Scrophulariaceae

Verbascum phlomoides L. Flores = 550 kg
Valea Pojejena-Valea Mică (100), Valea Vrela-Liborojdea (200), Valea Oravița (100), Valea Sirinia (150).
Digitalis grandiflora Mill. Folium = 300 kg
Bigăr-Cozla (100), Valea Berzasca-Cloța (200).

Labiatae

Teucrium chamaedrys L. Herba = 1 600 kg
Belobreşca-Valea Dubochi Potoc (200), Berzasca-Valea Torănița (200), Valea Pojejena-Valea Mică (200), Cicălovăț (250), Valea Vrela şi Laborojdea (200), Gîrnic (150), Bigăr (400).
Marrubium vulgare L. Herba = 1 000 kg
Velica Potoc (200), Belobreşca-Valea Dubochi Potoc (300), Valea Mare (200), Valea Pojejena-Valea Mică (100), Valea Alibeg (100), Valea Cicălovăț (100).
Melissa officinalis L. Folium = 1 050 kg
Valea Locva (100), Divici (100), Valea Alibeg (150), Gîrnic (100) Valea Sirinia (100), Bigăr (100), Cozla (200), Valea Mare (200).
Origanum vulgare L. Herba = 2 200 kg
Velica Potoc (100), Belobreşca-Valea Dubochi Potoc (200), Divici (100), între Berzasca şi Gornea (100), Sichevița (1 000), Valea Oravița (200), Valea Sirinia (300), Bigăr (500), Cozla (200).
Thymus sp. Herba = 7 700 kg
Valea Ribiş (500), Belobreşca-Valea Dubochi Potoc (1 000), Belobreşca (100), Berzasca (400), Valea Radimna (300), Valea Moldovița (600), Stinapari-Zlatița (400), Valea Alibeg (600), Valea Vrela-Laborojdea (400), Valea Cruşovița (500), Valea Oravița (500), Gîrnic (400), Bigăr (1 500).

Mentha longifolia L. Huds. Folium = 6 800 kg
Velica Potoc (700), Belobreşca (500), Divici (1 000), Valea Mare (1 000), Valea Vrela (800), Berzasca (1 000), Valea Oraviţa (600), Liubcova (700), Cozla (500).

Plantaginaceae

Plantago media L. Folium = 4 100 kg
Zlatiţa (700), Valea Ribiş (800), Valea Moldoviţa (400), Stinapari (400), Suşca (200), Gîrnic (200), Valea Oraviţa (200), Bigăr 1 000.
Plantago lanceolata L. Folium = 1 000 kg
Zlatiţa (100), Radimna (100), Gîrnic (300), Oreviţa (100), Recica (100).

Rubiaceae

Asperula odorata L. Herba = 1 500 kg
Pădurea Locva (500), Cloţa (1 000).

Caprifoliaceae

Sambucus ebulus L. Fructus = 8 900 kg
Velica Potoc (500), Valea Moldoviţa (1 000), Divici (600), Cruşoviţa (500), Gornea (800), Oreviţa (500), Liubcova (500), Ravensca (500), Bigăr (1 200), Cozla (800), Drencova-Valea Mare (500), Cloţa (1 000).

Compositae

Achillea millefolium L. Herba = 13 200 kg
Locva (1 000), Valea Ribiş (1 000), Belobreşca (1 000), Berzasca, Valea Moldoviţa (1 000), Valea Cruşoviţa (500), Gîrnic (900), Oreviţa (500), Liubcova (500), Valea Sirinia (3 300), Bigăr (500), Cloţa (3 000).
Artemisia absinthium L. Herba = 1 900 kg
Berzasca (300), Gornea (200), Cozla (600), Recica (200), Cloţa (600).
Tussilago farfara L. Folium = 2 200 kg
Cruşoviţa (200), Oreviţa (500), Valea Sirinia (500), Cloţa (1 000).
Petasites hybridus (L). G.M.Sch. *Rhizoma* = 5 100 kg
Valea Sirinia (3 000), Berzasca-Cloţa (2 100).
Cichorium intybus L. Radix = 3 800 kg
Vrela (200), Gîrnic (1 200), Oreviţa (200), Valea Liubcova (100), Valea Sirinia (400), Bigăr (900), Cozla (300), Cloţa (500).
Taraxacum officinale Weber. Radix = 400 kg
Zlatiţa (200), Valea Moldoviţa (200).

DETERMINAREA CONŢINUTULUI ÎN PRINCIPII ACTIVE A UNORA DIN PLANTELE MEDICINALE ADUSE DE PE TEREN

Pentru a cunoaşte valoarea terapeutică a plantelor medicinale din Raionul Moldova Nouă, au fost ridicate de pe teren o serie de probe, la care s-au dozat principiile active, aşa cum rezultă din tabelul I.

Observînd datele din tabelul I, rezultă că :

— frunzele şi rădăcinile de *Atropa belladonna* au un conţinut în alcaloizi totali normal, dacă ţinem seama de posibilităţile care au existat pentru recoltarea probelor în legătură cu stadiul de vegetaţie al plantelor ;

— iarba de *Thymus serpyllum* are un conţinut bogat în ulei volatil, depăşind mult limita admisă de F.R. VIII ;

Tabelul 1

Denumirea produsului Data și locul recoltării	Umiditate (%)	Conținut în principii active (%)
Folium Belladonnae (2.VII.1965) Valea Berzasca la Cloța	6,42	0,33 alcaloizi, exprimați în hiosciamină
Radix Belladonnae (2.VII.1965) Valea Berzasca la Cloța	5,29	0,29 alcaloizi totali, exprimați în hiosciamină
Herba Serpylli (7.V.1966) Baziaş (în timpul înfloririi)	10,25	0,96 oleu volatil
Folium Belladonnae (8.V.1966) Valea Locva (înainte de înflorire)	7,00	0,26 alcaloizi totali, exprimați în hiosciamină
Folium Belladonnae (8.V.1966) Valea Locva (înainte de înflorire), sol îngrășat	8,44	0,27 alcaloizi totali, exprimați în hiosciamină
Herba Serpylli (3.VII.1966) Divici	11,16	0,80 ulei volatil
Herba Achillaeae setaceae (3.VII.1966) Divici	11,77	0,56 ulei volatil, cu un conținut de 0,7g % azulen
Herba Origani (8.IX.1966) Berzasca	8,56	0,18 ulei volatil

— iarba de *Origanum vulgare* are un conținut mai scăzut de ulei volatil, acesta fiind în funcție de stadiul de vegetație al plantei ;

— iarba de *Achillea setacea* conține o mare cantitate de ulei, dar acesta nu conține decît urma de azulen, ceea ce confirmă datele din literatura de specialitate.

CONCLUZII

În raionul Moldova Nouă s-au identificat 60 de specii de plante medicinale, dintre care cel puțin 39 pot fi valorificate, achiziția lor fiind rentabilă.

Raionul, fiind situat într-o regiune cu munți puțin înalți, flora medicinală spontană cuprinde specii variate, dintre care unele se găsesc în cantități importante. Astfel cităm : *Achillea millefolium L., Agrimonia eupatoria L., Artemisia absinthium L., Dryopteris filix mas* (L), *Schott, Melissa officinalis L., Plantago media L., Tilia cordata Mill., Tilia tomentosa Mnch., Verbascum phlomoides L.* etc.

Din punctul de vedere al conținutului în principii active, considerăm că plantele medicinale analizate în laborator se situează la un nivel ce depășește, în general, media normală.

BIBLIOGRAFIE

COICIU EVDOCHIA, RÁCZ G. — Plante medicinale și aromatice, Ed. Acad. R.P.R., București, 1962.

* * * —Flora Republicii Socialiste România, vol. I—XI.

GAMMERMAN A. F. — Manual de farmacognozie, Ed. de stat, București, 1960.

PRODAN I. — Flora pentru determinarea și descrierea plantelor ce cresc în România, Ed. Cartea Românească, Cluj, 1939.

ZITTI R., RETEZEANU MARIA — Lucrările Conferinței naționale de farmacie, București, 1958, p. 439.

Articol intrat în redacție la 20.VI.1967.

Indicele de clasificare : 615.32

CĂRŢI NOI INTRATE ÎN BIBLIOTECA C.D.M.

KLEINZELLER, ARNOST. Manometrische Methoden und ihre Anwendung in der Biologie und Biochemie. Jena, Gustav Fischer, 1965, 620 p.

577.1 Cota 577.1

616—073.178 K 53

Elektrochemische Methoden und Prinzipen in der Molekular-Biologie, III. Jenaer Symposium 25. bis 29. Mai 1965. Herausgegeben von Hermann Berg. Berlin, Akademie Verlag. 1966, 648 p. cu ilustr.

577.1(061.3) Cota 577.1

E 35

Proizvodstvo bakteriinîh preparatov dlea profilaktiki i diagnostiki osobo opasnîh infekţii (Producţia preparatelor microbiene pentru profilaxia şi diagnosticul infecţiilor deosebit de periculoase). Saratov, Izdatelstvo Saratovsko, Universiteta, 1966, 430 p.

615.371—012(06) Cota 615.37

P. 94

FARMACIA
vol. XVI, nr. 1, anul 1968

Determinarea acidului ascorbic în prezența sărurilor de fier

LUCREȚIA ISTRĂTESCU-GUȚI

Lucrare efectuată la Catedra de farmacie galenică, Facultatea de farmacie

Se știe că sărurile de fier pot cataliza reacția de autooxidare a acidului ascorbic și că majoritatea reactivilor folosiți la determinarea vitaminei C interferează cu astfel de săruri. Mulți cercetători s-au ocupat de găsirea unui procedeu de determinare a acidului ascorbic în prezența acestor substanțe. Astfel, unii cercetători (5) menționează că determinarea acidului ascorbic, alături de săruri de fier, este posibilă, dacă se folosește ca mediu de titrare amestecul de acid acetic și acid metafosforic sau acid metafosforic și acid clorhidric (6) ; alții (2) propun soluția tampon acetat de sodiu — acid clorhidric (pH = 0,6) sau amestecul de acid acetic 10% + axid oxalic 0,10%. Wendland (8) propune o metodă diferențială, care constă în determinarea acidului ascorbic în soluție de acid clorhidric și a acidului ascorbic și ionilor de fier în soluție de acid metafosforic. Diferența dintre cele 2 valori permite să se calculeze conținutul în fier. Winter (9) recomandă oxidarea ionului Fe^{II} cu perhidrol și complexarea ionului Fe^{III}, care rezultă cu acid tartric.

Față de aceste multiple propuneri, pentru alegerea celui mai bun procedeu de dozare a acidului ascorbic în prezență de săruri de fier a fost necesar să precizeze cîteva aspecte ale acestei probleme, și anume :

— puterea reducătoare a sărurilor de fier (II) față de reactivii, pe care mi-am propus să-i studiez (2,6-diclorfenolindofenol și iodat de potasiu) ;

— acțiunea stabilizantă a diferiților acizi, față de acidul ascorbic în prezență de săruri de fier ;

— posibilitatea de determinare a acidului ascorbic în prezența acestor săruri.

CERCETĂRI PERSONALE

Pentru prepararea diferitelor soluții acide s-au folosit acizi p.a. și apă proaspăt distilată. Soluțiile acide folosite ca mediu de titrare au fost : soluția de acid clorhidric 2%, soluția de acid metafosforic 2% și soluția

de acid oxalic 1 %. Rezultatele negative obţinute în cazul stabilizării acidului ascorbic în prezenţa de ioni Ca^{II} cu soluţia de acid acetic (4) m-a determinat să nu mai urmăresc comportarea acestui acid în cazul sărurilor de fier.

Concentraţia acidului ascorbic în soluţiile de mai sus a fost de 100 mg %.

Ionii fierului au fost introduşi sub formă de sulfat de fier (II) şi de sulfat de fier (III), primul în concentraţie de 278 mg %, iar cel de al doilea în concentraţie de 200 mg %.

Pentru determinarea acidului ascorbic singur sau în prezenţa sărurilor de fier s-au folosit soluţia de 2,6-diclorfenolindofenol 0,001 n (10) şi soluţia de iodat de potasiu 0,004 n (12).

Tehnica determinării cu soluţia de 2,6-diclorfenolindofenol 0,001 n. Într-un vas de titrare se aduce un volum exact măsurat din soluţia de acid ascorbic de concentraţie cunoscută la care se adaugă cite un volum exact măsurat din soluţiile sărurilor de fier. Se aduce la un volum total de 15—20 ml cu una din soluţiile acide mai sus menţionate şi se titrează cu soluţia 2,6-diclorfenolindofenol, picătură cu picătură, pînă ce se obţine o coloraţie roz, stabilă 1—2 minute.

1 ml soluţie, 2,6-diclorfenolindofenol 0,001 n corespunde la 0,000 088 g acid ascorbic.

Tehnica determinării cu soluţie de iodat de potasiu 0,004 n. Peste soluţia de substanţe, care se determină, conţinută aşa cum am arătat mai sus, se adaugă 5 ml soluţie de iodură de potasiu 1 % şi se titrează cu soluţia de iodat de potasiu 0,004 n, în prezenţa soluţiei de amidon, ca indicator, pînă la apariţia unei coloraţii albastre, care nu dispare timp de 30 de secunde.

1 ml soluţie de iodat de potasiu 0,004 n corespunde la 0,000 352 g acid ascorbic.

Tabelul I

Reactivitatea sărurilor de fier faţă de soluţia 2,6-diclorfenolindofenol 0,001 n şi soluţia iodat de potasiu 0,004 n

Componente în mg/100 ml			Soluţie acidă		mg H_2A determinat cu:	
$FeSO_4$	$Fe_2(SO_4)_3$	H_2A			D.F.I.	KIO_3
278	—	100	HCl	2%	110	101
—	200	100	HCl	2%	47	42
278	—	100	HPO_3	2%	160	100
—	200	100	HPO_3	2%	110	101
278	—	100	$(COOH)_2$	2%	150	100
—	200	100	$(COOH)_2$	2%	114	101

Rezultatele obţinute, urmărind interferenţa sărurilor de fier faţă de reactivii menţionaţi (2,6-diclorfenolindofenol şi iodat de potasiu), sînt cuprinse în tabelul I.

Analizînd rezultatele din tabel se poate constata că ionii de fier nu interferează cu soluţia iodată de potasiu 0,004 n ; în schimb, aceste

săruri interferează cu soluția 2,6-diclorfenolindofenol 0,001 n, reactivitatea ionilor Fe^{II} fiind mult mai puternică față de cea a ionilor Fe^{III}.

Rezultă, deci, ca determinarea acidului ascorbic în prezența de săruri de fier — așa cum se găsește asociat în diferite preparate farmaceutice —, cu soluția 2,6-diclorfenolindofenol, nu duce la rezultate concludente în ceea ce privește stabilirea termenului de valabilitate (3).

Conținutul scăzut de acid ascorbic în prezență de ioni Fe^{III} în cazul folosirii soluției de acid clorhidric 2%, ca stabilizant și mediu de titrare, ridică problema oxidării acidului ascorbic de către acești ioni și prezintă un interes deosebit, dat fiind că în plantele proaspete fierul este prezent mai ales sub forma trivalentă.

De aceea a fost necesar să precizez, ca și în cazul ionilor Cu^{II}, (4) care soluție acidă asigură stabilitate maximă acidului ascorbic în prezența ionilor fierului. În acest sens, am urmărit, timp de 3 zile, acțiunea stabilizantă a soluțiilor de acid clorhidric 2%, de acid metafosforic 2% și de acid oxalic 1%, față de acidul ascorbic separat, în prezența celor 2 ioni cu fierului (Fe^{II} și Fe^{III}).

Rezultatele sînt înscrise în tabelul II. Din rezultatele obținute, se constată că, atît ionii ferici, cît și ionii feroși influențează stabilitatea acidului ascorbic, catalizînd procesul de autooxidare. Cea mai puternică acțiune destructivă — așa cum se poate urmări din tabel și figura 1 — o exercită ionul Fe^{III} în soluție de acid clorhidric, ionul F^{II} avînd o acțiune mult mai slabă, care începe să se manifeste numai după 6 ore.

Ca și în cazul ionului Cu^{II}, acidul oxalic și mai puțin acidul metafosforic asigură cea mai bună stabilitate acidului ascorbic în prezența sărurilor de fier, lucru care se datorește faptului că acești acizi formează complecși cu ionii de fier. Constantă de stabilitate a complexului de oxalat de fier $[Fe^{3+} 3 C_2O^2_4 = Fe (C_2O_4)_3 {}^{3-}]$ Kt = 21,6 (1) asigură o comportare favorabilă acidului oxalic ca stabilizant al acidului ascorbic în prezența ionilor de fier.

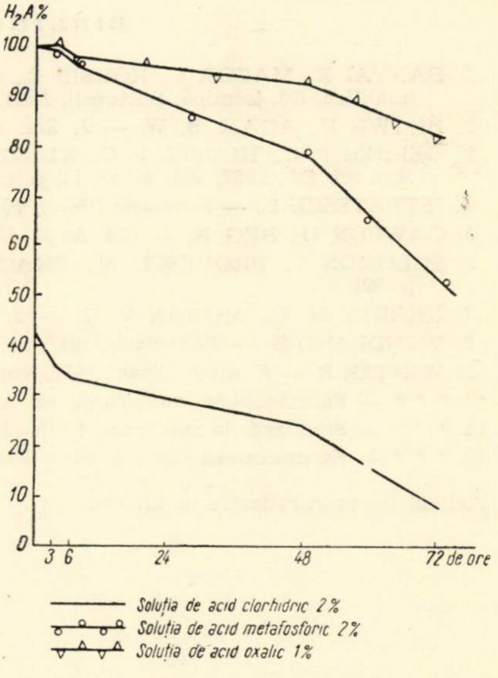


Fig. 1. — Stabilitatea în soluții acide a acidului ascorbic în prezența de ioni Fe^{+++}

CONCLUZII

1. Determinarea acidului ascorbic cu soluția 2,6-diclorfenolindofenol în prezența ionilor fierului (II și III) dă rezultate mai bune, deoarece acești ioni interferează cu acest reactiv.

2. Ionii fierului (II și III) catalizează oxidarea acidului ascorbic; ionul Fe^{III} manifestă o puternică acțiune de oxidare față de acidul ascorbic în mediu de acid clorhidric.

Tabelul II

Stabilitatea acidului ascorbic în prezența ionilor de fier (II și III) în diferite soluții acide

Componente în mg/100 ml			Sol. acidă	H_2A % urmărită în timp (ore)				
H_2A	$FeSO_4$	$Fe_2(SO_4)_3$		0	3	6	48	72
100	—	200	HCl 2%	42	36	33	24	9
100	—	200	HPO_3 2%	101	99	96	79	54
100	—	200	$(COOH)_2$ 2%	101	101	98	93	83
100	278	—	HCl 2%	101	101	98	96	80
100	278	—	HPO_3 2%	101	101	101	96	85
100	278	—	$(COOH)_2$ 2%	101	101	99	97	82

3. Datorită faptului că acidul oxalic și acidul metafosforic pot complexa ionii fierului, acești acizi exercită o acțiune favorabilă de stabilizare a acidului ascorbic.

4. Determinarea acidului ascorbic în prezența ionilor fierului se poate face iodatometric, folosind ca mediu de extracție și titrare soluția de acid oxalic 1%.

BIBLIOGRAFIE

1. BANYAI E., MAZOR L., KOKSIS E., RADYGGY — Tabele de calcul în chimia analitică, Ed. tehnică, București, 1961, p. 146.
2. BROWN F., ADAM B. W. — *J. Sci. Food. Agric.*, 1950, nr. 1, p. 51—53.
3. GERBER F. C., HETZEL P. C., KLIOZE O., LEYDEN F. A. — *J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed.*, 1957, vol. 46, nr. 11, p. 635.
4. ISTRĂTESCU L. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 6, p. 349—356.
5. OAWRON O., BEG R. — *Ind. Engl. Chem. Anal. Ed.*, 1944, nr. 16, p. 757.
6. SOLOMON I., PRODESCU M., ENACHE ȘT. — *Farmacia (Buc.)*, 1960, nr. 5, p. 391.
7. URRETY M. C., MOHAN V. K. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, nr. 10, p. 1 286.
8. WENDLAND G. — *Pharmazie*, 1947, nr. 2, p. 350.
9. WINTER E. — *Z. anal. Chem.*, 1952, vol. 134, p. 401—412.
10. * * * — Farmacopeea americană, ed. a XVI-a, 1960, p. 1 074, 1 079.
11. * * * — Standard de stat Stass, 1 075—50.
12. * * * — Farmacopeea română, ed. a VII-a, 1956, p. 775.

Articol intrat în redacție la 4.II.1967.

Indicele de clasificare : 615.739 C — 015.3

FARMACIA
vol. XVI, nr. 1, anul 1968

Încercări de înlocuire a atropinei în tratamentul intoxicaţiilor cu compuşi organofosforici (COF)

I. POPA-ZELETIN, MARIA POPESCU
Lucrare efectuată la Catedra de farmacologie, I.M.F., Bucureşti

1. DATE DIN LITERATURĂ

Încă din 1946, cînd atropina a fost introdusă pe scară largă în tratamentul intoxicaţiilor cu compuşi organofosforici, s-a arătat importanţa terapeutică a acestui alcaloid, dar, totodată, şi limitările sale.

Aceste limitări ţin de faptul că atropina previne sau combate numai tulburările muscarinice ale intoxicaţiilor cu C.O.F. şi nu influenţează efectele nicotinice (paralizia muşchilor respiratori). Aceasta explică slaba eficacitate sau chiar totala ineficacitate a atropinei, observată de mulţi autori în unele forme de intoxicaţii cu C.O.F. (1, 2).

În general, atropina este activă în cazul administrării sale preventive, fapt observat, atît de noi în experienţele pe animale, cît şi de alţi autori (3, 4).

În afară de aceste limitări terapeutice, atropina mai prezintă şi dezavantajul că provoacă o serie de efecte secundare supărătoare ca xerostomia şi mai ales midriaza şi paralizia acomodării, care scad acuitatea vizuală şi, prin aceasta, capacitatea de muncă a celui tratat. De aceea, eforturile multor cercetători au fost dirijate în direcţia corijării acestui neajuns al atropinei, în scopul obţinerii unor produşi care să posede efectele anticolinergice ale drogului, dar să nu provoace efectele sale secundare.

Primele încercări în această privinţă, încununate cu succes, au fost ale lui Engelhardt şi Wick (5), care, prin cuaternizarea azotului atropinei cu diferite halogenuri de alkil, au obţinut produşi a căror acţiune midriatică scade proporţional cu alungirea lanţului de carboni ai alkilului cu care s-a cuaternizat atropina.

În literatura de specialitate au apărut multe comunicări asupra derivaţilor amonici cuaternari de atropină, cu diferiţi radicali.

Au fost, astfel, obţinuţi şi studiaţi următorii derivaţi : brom-N-metil (6); iod-N-benzil (7) ; brom-N-fenacil (8) ; clor-N-metil pînă la clor-N-dodecil (9) ; brom-N-alil (10). Aceşti produşi nu au fost încercaţi ca antidoţi în intoxicaţiile cu C.O.F., dar au fost propuşi de către cercetătorii respectivi să fie utilizaţi în clinică.

Încercarea de înlocuire a atropinei ca antidot cu un produs lipsit de efecte midriatice a fost făcută de Deichmann și Rakoczi (11), care arată că buscopanul (brombutilatul de scopolamină) a fost la fel de activ ca și atropina în tratamentul intoxicațiilor experimentale cu C.O.F.

O altă încercare de înlocuire a atropinei ca antidot este cea a lui Marhold (12), care arată că benactizina (clorhidratul esterului acidului difeniloxiacetic cu dietilaminoetanol) posedă aproape aceleași proprietăți antidotice ca și atropina în în intoxicațiile cu paration.

Au mai fost încercate : trasentina în intoxicațiile cu OMPA (13) ; probantina, în intoxicațiile cu diizopropil-fluorofosfatul (DFP) și iodură de fosfoliniu (14), dimetiletanolamina în intoxicațiile cu EPN, TEPP și OMPA (15), dar cu rezultate nesatisfăcătoare.

II. CERCETĂRI EXPERIMENTALE PROPRII

În experiențele noastre ne-am propus să studiem efectul antidotic al unor derivați cuaternari de atropină, precum și al unor substanțe anticolinergice de sinteză procurate din import sau sintetizate în țară.

MATERIALE

Am lucrat, pe șobolani femele, în greutate de 200 ± 25 g, și pe câini corcitură, de ambele sexe, în greutate de circa 10 kg.

Ca toxici am folosit următorii compuși organofosforici :

a) DFP (i-$C_3H_7O)_2P(O)$ F.

b) Diazinonă (O,O-dietil-O-(2-izopropil-6-metil-4-pirimidil-tiofosfat) 1.C_3H_7 — $C_4N_2H.(CH_3)$-O-P(S).$(OC_2H_5)_2$;

c) Paration (O,O-dietil-o-paranitro-feniltiofosfat $(C_2H_5O)_2P(S)O.C_6H_4.NO_2$).

Ca antidoți am utilizat următorii compuși :

1. Sulfatul de atropină
2. Brometilatul de atropină (BEA)
3. Brombutilatul de atropină (BBA)
4. Bromoctilatul de atropină (BOA)
5. Atropina iodfenaciloximat sau iodura de fenaciloximatropiniu (IFOA).
6. Scobutil (brombutilatul de scopolamină).
7. Benactizina (clorhidratul esterului dietilaminoetanolic al acidului difeniloxiacetic).
8. Iodmetilatul de benactizină (BIM).
9. Trasentina (clorhidratul esterului dietilaminoetanolic al acidului difenilacetic).
10. Antrenil (bromura de dietil-(2-hidroxietil)-metilamoniu-x-fenilciclohexanglicolat).

Compușii organofosforici (diazinona și parationul) ne-au fost puși la dispoziție de Secția de fiziopatologie și Secția protecția plantelor din Institutul de cercetări agronomice iar DFP a fost sintetizat în laboratorul nostru.

Antidoții au fost procurați, parte din import (Antrenyl, producție *Specia* ; Trasentina, producție CIBA), parte de pe piața internă (benactizin și scobutil), iar o altă parte au fost sintetizați în laboratorul nostru.

Astfel, derivații cuaternari de atropină (BEA, BBA, BOA) au fost obținuți prin cuaternizarea bazei libere după decuplarea radicalului sulfuric, cu halogenura de alkil respectivă ; IFOA, prin cuaternizarea produsului terțiar cu iod acetofenonoxima, iar BIM, prin cuaternizarea benactizinei cu iodura de metil.

METODICA

Toți compușii organofosforici au fost dizolvați în propilenglicol și administrați pe cale subcutanată, în doză corespunzătoare la 1 $D.L._{50}$ sau 2 $D.L._{50}$ *.

În experiențele anterioare am stabilit că $D.L._{50}$ corespunde la următoarele doze : DFP = 3 mg/kilocorp ; diazinonă = 2,5 mg/kilocorp (pentru șobolan și câine),

* $D.L._{50}$ = Doza medie letală = cantitatea de toxic exprimată în mg/kilocorp, care omoară jumătate din animalele injectate.

paration pentru șobolan = 4 ; pentru cîine = 12,5 mg/kilocorp. Soluțiile de toxic au fost de 0,1% pentru șobolani și 5% pentru cîini. Antidoții s-au administrat pe cale intraperitoneală la șobolani și intramusculară la cîine, cu 15 minute înainte de intoxicare în doză de 1 ml/kilocorp pentru șobolan și 0,1 ml/kilocorp pentru cîine, din soluția centimolară în soluție clorurosodică izotonică (0,01 μ).

Aprecierea eficacității s-a făcut după metoda lui Marhold (12), care arată de cîte ori antidotul studiat scade mortalitatea provocată de o doză fixă de toxic, și anume 1 $D.L._{50}$ sau 2 $D.L._{50}$.

Dacă, de exemplu, doza corespunzătoare la 1 $D.L._{50}$ a unui toxic provoacă o mortalitate de 50%, iar un antidot oarecare reduce această mortalitate la 25%, considerăm că antidotul respectiv reduce toxicitatea toxicului de 2 ori, iar factorul de reducere a toxicității este, în acest caz, de 1/2.

Dacă mortalitatea scade la 10%, factorul de reducere devine 1/5 ; la 5% vom avea 1/10 ; la 1% — 1/50.

REZULTATE

Experiențele efectuate de noi au furnizat o serie de date interesante. În primul rînd, au fost din nou confirmate observațiile noastre din experiențele precedente, referitoare la rolul speciei și al naturii toxicului, în efectul protectiv al atropinei și derivaților săi.

Într-adevăr, atît atropina, cît și celelalte substanțe anticolinergice, au fost mai eficace la cîine decît la șobolan (tabelele I, II și III).

Tabelul I

Efectul antidotic al unor substanțe anticolinergice în intoxicațiile cu DFP, paration și diazinona la șobolani femele în administrări preventive

Antidotul administrat	Mortalitatea provocată de 1 $D.L._{50}$ toxică			Factorul de scădere a toxicității		
	DFP (%)	Paration (%)	Diazinonă (%)	DFP	Paration	Diazinonă
Nici unul	50	50	50	1	1	1
Sulfatul de atropină	20	15	25	1/2,5	1/3,3	1/2
BEA	22,5	17,5	33	1/2,2	1/2,8	1/1,5
BBA	22,5	17,5	26,5	1/2,2	1/2,8	1/1,8
BOA	22,5	16,6	26,5	1/2,2	1/3,2	1/1,8
IFOA	33	25	40	1/1,5	1/2	1/1,2
BENACTIZINA	22,5	18,5	26,5	1/2,2	1/2,7	1/1,8
BIM	40	37,5	42,5	1/1,25	1/1,3	1/1,2
TRASENTINA	40	37,5	44	1/1,25	1/3,6	1/1,1
SCOBUTIL	19,2	14	22,5	1/2,6	1/3,6	1/2,2
ANTRENIL	33	26,5	40	1/1,5	1/1,8	1/1,25
ATROPINA + BENACTIZIN	26,5	22,5	33	1/1,8	1/2,2	1/1,5
ATROPINA + BOA	10	5	6,6	1/5	1/10	1/7,6
ATROPINA + SCOBUTIL	5	3,5	5	1/10	1/14,3	1/10

Influența naturii toxicului asupra efectului protectiv al antidoților este, de asemenea, evidentă. Atropina, de exemplu, prezintă proprietăți antidotice diferite față de cei 3 toxici utilizați în experiențele noastre. Într-adevăr factorul de reducere a toxicității DFP a fost 1/12, a parationului = 1/6, iar a diazinonei = 1/4. La fel de evidentă este și importanța momentului administrării antidotului (tabelele II și III).

Din compararea datelor ilustrate de tabelele II și III, reiese clar că antidoții studiați conferă o protecție mult mai bună împotriva intoxicațiilor cu C.O.F., în cazul administrării lor preventive.

Tabelul II

Efectul antidotic al unor substanțe anticolinergice în intoxicațiile cu DFP, Paration și Diazinon la cîini de ambe sexe, în administrări preventive (cu 15 minute înainte de intoxicare)

Antidotul administrat	Mortalitatea provocată de 2 $L.D._{50}$ toxic			Factorul de reducere a toxicității			Observații
	DFP (%)	Paration (%)	Diazinonă (%)	DFP	Paration	Diazinonă	
Nici unul	12	12	12	1	1	1	Cifrele întregi reprezintă numărul de animale moarte în 48 de ore, iar cifrele sub formă de fracție arată de cîte ori antidotul respectiv scade mortalitatea
SULFAT DE ATROPINĂ	1	2	3	1/12	1/6	1/4	
BEA	3	4	—	1/4	1/3	—	
BBA	3	4	—	1/4	1/3	—	
BOA	4	7	—	1/3	1/1,7	—	
IFOA	6	7	—	1/2	1/1,7	—	
BENACTIZINA	1	3	5	1/12	1/4	1/2,4	
BIM	11	12	12	1/1,09	1	1	
TRASENTINA	11	12	—	1/1,09	1	—	
SCOBUTIL	1	2	5	1/12	1/6	1/2,4	
ANTRENIL	10	11	—	1/1,2	1/1,09	—	
ATROPINA + BENACTIZINA	3	4	9	1/4	1/3	1/3,3	
ATROPINA + BOA	0	1	—	1/12	1/12	—	
ATROPINA + SCOBUTIL	0	1	—	1/12	1/12	1/6	

Astfel, factorul de reducere a toxicității față de cei 3 toxici studiați pentru benactizin în experiment profilactic este egal cu 1/12 ; 1/4 ; 1/2,4 respectiv, în timp ce în experimentul terapeutic (administrat după intoxicare) devine, respectiv, 1/4 ; 1/2,4 și 1/1,7.

Un alt fapt interesant, observat în experiențele noastre, este scăderea considerabilă a eficacității antidoților în intoxicațiile cu C.O.F., în urma cuaternizării lor. Acest lucru este demonstrat, atît de seria derivaților atropinei, cît mai ales de derivatul cuaternar al benactizinei, și anume iodmetilatul sau BIM. În timp ce benactizina conferă o protecție apropiată de cea a atropinei, salvînd 11 din cele 12 animale intoxicate cu 2 $D.L._{50}$, BIM este aproape complet lipsit de proprietăți antidotice, salvînd doar 1 din cele 12 animale intoxicate (tabelul II).

De asemenea, derivații cuaternari ai atropinei manifestă proprietăți antidotice mai slabe decît homologul lor terțiar (atropina sulfurică).

Astfel, de exemplu, bromoctilatul de atropiniu (BOA) salvează în condiții experimentale identice, doar 5 din 12 cîini intoxicați cu 2 $D.L._{50}$ paration, în timp ce sulfatul de atropină salvează 10 animale din 12. Experiențele noastre au pus în evidență și două fapte surprinzătoare.

În primul rînd slaba eficacitate a iodurii de fenaciloxim atropiniu (I.F.O.A.), care, deși conține în molecula sa 2 antidoți — atropina și o oximă — manifestă abia jumătate din eficacitatea atropinei.

Al doilea fapt-surpriză din experiențele noastre îl constituie slaba eficacitate a combinației atropină + benactizină. Acest fapt ne pare cu atît mai inexplicabil, cu cît fiecare din aceste două substanțe administrate singure conferă o protecție mai bună decît în cazul administrării lor asociate (tabelele I, II și III).

Celelalte combinații, în special scobutil + atropină, s-au dovedit a fi mai eficace decît fiecare dintre ele.

Tabelul III

Efectul antidotic al unor substanțe anticolinergice în intoxicațiile cu DFP și Paration la cîini de ambe sexe, în administrări terapeutice (cu 30 de secunde după intoxicare)

Antidotul administrat	Mortalitatea provocată de 2D.L_{50} toxică			Factorul de reducere a toxicității			Observații
	DFP	Paration	Diazinonă	DFP	Paration	Diazinonă	
Nici unul	12	12	12	1	1	1	Doza de antidot a fost atît în experimentul preventiv, cît și în cel curativ de 0,1ml/kilocorp din soluția 0,01 M în soluție concentrată izotonică
SULFAT DE ATROPINĂ	2	3	6	1/6	1/4	1/2	
BEA	—	6	—	—	1/2	—	
BBA	—	7	—	—	1/1,7	—	
BOA	7	8	10	1/1,7	1/1,5	1/1,2	
IFOA	—	10	—	—	1/1,2	—	
BENACTIZINA	3	5	7	1/4	1/2,4	1/1,7	
BIM	—	12	—	—	1	—	
TRASENTINA	12	—	—	1	—	—	
SCOBUTIL	2	4	6	1/6	1/3	1/2	
ANTRENIL	12	—	—	1	—	—	
ATROPINA + BENACTIZINA	7	8	9	1/1,7	1/1,5	1/3,3	
ATROPINA + BOA	1	2	4	1/12	1/6	1/3	
ATROPINA + SCOBUTIL	0	1	2	1/12	1/12	1/6	

DISCUȚII

Experiențele noastre au confirmat, o dată în plus, valoarea terapeutică a atropinei, care nu a fost depășită de nici una din substanțele anticolinergice studiate. Doar benactizina și scobutilul posedă proprietăți antidotice apropiate de cele ale atropinei.

S-ar părea, așadar, că atropina nu poate fi înlocuită în tratamentul intoxicațiilor cu C.O.F. Totuși, lucrurile nu stau astfel. În primul rînd trebuie avut în vedere faptul că, la doze egale, benactizina și mai ales scobutilul pot fi mult mai ușor suportate de către om. Aceasta deoarece efectele secundare ale benactizinei și scobutilului sînt, la doze egale, mult mai reduse decît cele ale atropinei. Cu alte cuvinte, deși scobutilul conferă cam aceeași protecție ca și atropina la doze egale, totuși scobutilul este superior atropinei, tocmai pentru că poate fi administrat la om în doze de 10 ori mai mari decît atropina.

Acest fapt este de mare importanță practică, deoarece scobutilul este mai ieftin și este un produs al industriei noastre farmaceutice.

Derivații cuaternari ai atropinei singuri nu vor putea constitui tratamentul de bază în intoxicațiile cu C.O.F., întrucît prezintă o eficacitate mult scăzută. Totuși acești derivați își au importanța lor, deoarece prin cuaternizare, deși pierd mult din proprietățile anti-M-colinergice (antimuscarinice), în schimb dobîndesc proprietăți noi, și anume de tip anti-N-colinergic (antinicotinice).

Datorită acestor proprietăți, derivații cuaternari sînt adjuvanți valoroși ai atropinei în tratamentul intoxicațiilor cu C.O.F. Eficacitatea combinației atropină + BOA se explică tocmai prin combaterea ambelor tipuri de tulburări din intoxicația cu C.O.F. (muscarinice și nicotinice).

Din aceleași motive este recomandabilă și combinația atropină + scobutil, întrucît scobutilul este tot un derivat cuaternar, însă al scopolaminei, și, prin aceasta, se combat ambele tipuri de tulburări date în intoxicația cu C.O.F.

Este evident că se va evita asocierea atropinei cu benactizină, totuși aceasta din urmă poate fi utilizată în cazul în care nu dispunem de atropină sau în caz că pacientul prezintă o intoleranță față de acest alcaloid, fapt observat deseori în clinică.

Slaba eficacitate a trasentinei și a antrenilului se explică prin faptul că, deși acești compuși posedă nete proprietăți anticolinergice, ei acționează în special la nivelul tractului gastrointestinal. Acest fapt s-a manifestat în experiențele noastre prin prevenirea activă a hipersalivației și a defecației involuntare.

Este interesant de remarcat că deși trasentina diferă de benactizină doar printr-un oxidril (—OH), totuși este considerabil mai slabă decît benactizina în tratamentul intoxicațiilor cu C.O.F.

În concluzie, se poate considera că preparatele românești — benactizina și mai ales scobutilul — au mari perspective de a înlocui sau cel puțin de a completa antidotul clasic — atropina — în tratamentul intoxicațiilor cu C.O.F.

CONCLUZII

În experiențe pe animale (șobolani și cîini) a fost studiată eficacitatea antidotică în intoxicațiile cu compuși organofosforici (DFP, paration, diazinonă) a unor substanțe anticolinergice, omologi și derivați cuaternari ai atropinei (benactizină, trasentină, antrenil, halogenalchilați de atropiniu etc.).

În intoxicațiile provocate de 1 și 2 doze mortale de toxice organofosforice au manifestat puternice proprietăți antidotice bromoctilatul de atropiniu (BOA) și 2 produși românești : benactizina și scobutilul, care au conferit aceeași protecție ca și atropina.

Asocierea atropină + BOA, precum și atropină + scobutil a fost foarte eficace, în schimb, însă, asocierea atropină + benactizină nu a corespuns. Omologul cuaternar al benactizinei (Iodmetilatul de benactizină a fost un antidot mult mai slab decît produsul terțiar. Se arată locul atropinei în arsenalul antidototerapic modern și posibilitățile de înlocuire a ei prin substanțele studiate.

BIBLIOGRAFIE

1. FOURNEL J. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1958, vol. 151, nr. 7, p. 1 373—1 378.
2. SVETILIC B., VANDEKAR M. — *J. comp. Path.*, 1960, vol. 70, nr. 2, p. 257—271.
3. ASKEW M. B. — *Brit. J. Pharm. Chemother.*, 1957, vol. 12, nr. 3, p. 340—343.
4. COLEMAN J. W. și colab. — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1962, vol. 40, nr. 6, p. 815—834.

5. ENGELHARDT A., WICK H. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1957, vol. 7, nr. 4, p. 217—218.
6. TOKITO K.-NAKAMURA N. — Referat în *J. Biol. Him.*, 1959, nr. 4, ref. 4 706.
7. TOKITO K., NARKAMURA — Referat în *Biol. Him.*, 1956, vol. 92, nr. 3, p. 529—532.
8. KUNKEL A. M. și colab. — *Proc. Soc. exp. Med. Biol.*, 1957, vol. 96, nr. 3, p. 791—794.
9. SOYKA L., GYERMEK L. — *J. Med. Pharm. Chem.*, 1960, vol. 2, nr. 2, p. 361—375.
10. NADAR K. și colab. — *J. Med. Pharm. Chem.*, 1961, vol. 3, nr. 1, p. 183—185.
11. DEICHMAN W. B., RAKOCZY R. — *Arch. industr. Hyg.*, 1953, vol. 7, nr. 2, p. 152—156.
12. MARHOLD I. — *Prakt. Lek. (Praha)*, 1959, vol. 11, nr. 6, p. 308—309.
13. O'BRIEN R. D., DAVISON A. N. — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1958, vol. 36, nr. 11, p. 1 203—1 210.
14. LEHMANN R. A. și colab. — *J. Pharm. exp. Therap.*, 1961, vol. 128, nr. 3, p. 307—317.
15. ROSENBERG P., COON J. M. L. — *Proc. Soc. exp. Med. Biol.*, 1958, vol. 97, nr. 4, p. 836—839.
16. POPA I. și colab. — *Rev. Sanit. Milit.*, 1963, nr. 1, p. 169—174.
17. STEPANSKI S. A. — *Farmakol. i Toksikol.*, 1958, nr. 2, p. 83—86.
18. STEPANSKI S. A. — *Farmakol. i Toksikol.*, 1961, nr. 3, p. 357—371.
19. WILSON I. B. și colab. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1958, vol. 77, nr. 2, p. 286—296.
20. WILSON I. B. și colab. — *J. Biol. Chem.*, 1961, vol. 236, nr. 5, p. 1 498—1 500.

Articol intrat în redacție la 14.VI.1967.

Indicele de clasificare : 615.778—099—08

REFERATE

CONSERVAREA PRODUSELOR FARMACEUTICE ÎMPOTRIVA CONTAMINĂRII MICROBIENE, **H. S. Bean**, Ann. Pharm. franç., 1967, vol. 25, nr. 4, p. 265—270

Autorul, enunțînd unele principii de conservare a medicamentelor, menționează că trebuie ținut seama că numeroase produse farmaceutice sînt susceptibile de a servi ca substraturi pentru dezvoltarea microorganismelor și mucegaiurilor. În general, soluțiile apoase sînt expuse unei invadări bacteriene și chiar însăși comprimatele, care conțin cît de puțină umiditate, pot fi contaminate.

Pentru prevenire este necesar să se adauge un conservant în concentrație suficientă și capabil să omoare, în cîteva ore, toate formele vegetative ale microorganismelor. Concentrațiile letale pentru microbi pot fi, în unele cazuri, toxice pentru bolnav.

O temperatură scăzută oferă o bună conservare, însă deseori are ca rezultat o reducere a activității conservantului. Trebuie ales cel care prezintă o activitate suficientă la un pH pe care îl are preparatul.

Dintre conservanții uzuali des folosit este alcoolul de diverse concentrații, iar cloroformul adăugat în proporție de 0,2% oprește și deseori omoară bacteriile și ciupercile, însă prezintă dezavantajul că se volatilizează repede din preparate. Adaosul de clorură de sodiu 0,9% sau de propilenglicol 5% la o soluție de fenol 0,5% poate să scadă activitatea acestuia din urmă aproape la jumătate. Astfel de amestecuri se întîlnesc în unele formule farmaceutice.

Capsulajul de cauciuc folosit pentru închiderea flacoanelor cu soluții injectabile multidoze poate să adsoarbă conservantul adăugat.

Colirele sînt capabile de a provoca serioase infecții oculare, mai ales în cazuri de traumatism și de aici tendința de folosire a flacoanelor mici unidoze.

Au existat eșecuri în utilizarea conservanților pentru preparatele tip emulsie; cremele contaminate pot să producă leziuni cutanate.

O problemă dificilă este conservarea emulsiilor tip O/A. Crema sau emulsia modernă, conținînd emulsionanți neionici, oferă un bun substrat pentru microbi. Conservantul se distribuie, în cremă sau emulsie, după solubilitatea sa într-o fază sau alta. În majoritatea formulărilor, cea mai mare parte a conservantului trece în faza uleioasă; microorganismele se dezvoltă, în general, în faza apoasă. Trebuie, de asemenea, avut în vedere că agentul emulsionant formează complecși cu unii conservanți de tip fenol, acizi organici, esteri. Emulsionantul scade tensiunea superficială a sistemului și ușurează pătrunderea rapidă a microbilor, ei tinzînd a fi adsorbiți la interfața O/A.

În concluzie, autorul arată că este necesară examinarea atentă a multor probleme ridicate de conservarea produselor farmaceutice contra invadării lor de către microorganisme.

I. Popa

O METODĂ SIMPLĂ DE STERILIZARE, **Mary Florentine, Lois P. Schiff,** Amer. J. Hosp. Pharm., 1967, vol. 24, nr. 7, p. 367—370

Autorii arată că sterilizarea obiectelor din material plastic poate fi realizată destul de simplu prin folosirea oxidului de etilen ca gaz sterilizant, introdus într-o pungă de plastic, în care se găsește obiectul de sterilizat. Deoarece oxidul de etilen nediluat este inflamabil, iar cu aerul formează amestecuri explozive, s-a folosit oxidul de etilen în amestec cu gaze inerte (bioxid de carbon, freon, hidrocarburi halogenate).

Sterilizarea cu oxid de etilen este dependentă de: concentrația gazului, timpul și temperatura de expunere, umiditatea relativă și de capacitatea gazului de a pătrunde prin materialul supus sterilizării. Creșterea concentrației gazului scurtează timpul de expunere. Este necesară și o umiditate relativă de 20—30% pentru a facilita pătrunderea gazului în sporii rezistenți ai bacteriilor.

Deoarece gazele comprimate sînt uscate și tind să deshidrateze camera de sterilizare, trebuie să fie menținută o umiditate relativă minimă de 20—30% Ambalajul materialului de sterilizat trebuie să permită pătrunderea gazului.

Pentru obiectele mai mici s-a folosit drept cameră de sterilizare o pungă sau sac de capran sau aclar, care sînt transparente, fără duritate și o slabă permeabilitate pentru gaz. Ele pot fi folosite zilnic, timp de mai multe luni.

Pentru experimentări s-a folosit un amestec de 12% oxid de etilen și 88% freon-12 conservat în cilindrii sub presiune. Timpul de sterilizare a fost de 4—12 ore.

În articol sînt prezentate și ustensilele necesare acestei operațiuni. Valoarea acestei metode de sterilizare constă în faptul că nu necesită un spațiu restrîns, este economică, eficientă și simplă.

I. Popa

APLICAREA MEMBRANELOR FILTRANTE LA CONTROLUL STERILITĂȚII SOLUȚIILOR ȘI AL NECESARELOR PENTRU PERFUZIE, **J. C. Torlotin,** Ann. pharm. franç., 1967, vol. 25, nr. 6, p. 467—471

Membranele filtrante permit să concentreze, fără să altereze, germenii eventual prezenți în formele injectabile (preparate cu antibiotice, alcaloizi sau preparate uleioase). Avantajele acestei tehnici constau în faptul că nu mai sînt necesare antiseptice sau bacteriostatice.

Membranele sînt constituite din esteri de celuloză, sub forma de discuri negre, cu diametrul de 37 mm și o suprafață efectivă de filtrare de 9 cm^2. Cutia-suport pentru membrană este construită din polistiren neutru și ea poate fi sterilizată prin radiații sau cu oxid de etilen. Sterilizarea cu oxid de etilen este asigurată prin contact de 12 ore la 40° cu un amestec de 1/3 oxid de etilen și 2/3 aer.

Controlul sterilității soluțiilor a făcut dovada că se obțin rezultate bune prin folosirea filtrării prin membrane.

I. Popa

Riscul de intoxicaţie cu mercur prin folosirea cremelor cu mercur biclorat amoniacal*

Farm. VENERA ZIELINSKI, farmacia nr. 93, Bucureşti, I. IONESCU, I.S.S., Oraş Bucureşti

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie industrială al Inspectoratului sanitar de stat al oraşului Bucureşti (director : dr. T. Niculescu)

Întrebuinţarea mercurului în medicină datează din cele mai vechi timpuri. Arabii îl foloseau, încă în urmă cu un mileniu, contra diferitelor afecţiuni cutanate, ulcerelor, unor boli ale părului, leprei etc. La sfîrşitul secolului al XV-lea, cînd sifilisul invadează Europa, Cumanus Widman îl introduce în arsenalul antisifilitic (1), unde rămîne pînă la începutul secolului nostru, cînd produşii arsenicali, bismutul şi apoi penicilina îi iau locul.

Formele medicamentoase cele mai folosite erau unguentele, care conţineau metalul în stare fină de diviziune. Chiar în Farmacopeea română, ed. a VII-a erau prevăzute două unguente cu conţinut de 30 şi 50% mercur, care, însă, datorită toxicităţii acestuia, nu se mai folosesc şi nu mai sînt prevăzute în actuala farmacopee. Se folosesc, însă, unguente care conţin compuşi ai mercurului ca : Hg oxidat flav ; Hg chlorat mitte şi Hg biclorat amoniacal. Aceste unguente, datorită acţiunii antiseptice a compuşilor de mercur, sînt folosite în dermatologie şi oftalmologie, fără risc de intoxicaţie, deoarece sînt prescrise raţional şi pentru o perioadă de timp limitată.

În farmacii se prepară şi se difuzează, însă, o serie de formule, creme pentru uz cosmetic, cu un conţinut de cca. 8% Hg biclorat amoniacal.

Formulele cele mai solicitate la Farmacia nr. 93 sînt :

Acid salicilic		1 g
Hg biclorat amoniacal		
Bismut subnitric	āā	3 g
Oleum parafini		5 g
Cremă lanolin		30 g

şi

Hg biclorat amoniacal		
Bismut subnitric	āā	2 g
Vitamina A		1/2 flacon
Cremă lanolin		20 g

---

* Comunicare prezentată la Consfătuirea de farmacie, Bucureşti, în şedinţa din 25—26 noiembrie 1966.

Aceste formule sau altele asemănătoare au fost executate numai în semestrul I al anului 1966 de 2 130 de ori.

Medicamentele incorporate în excipienți grași, aplicate pe piele, sînt absorbite intens datorită glandelor sebacee și bulbilor piloși. În literatura de specialitate este arătat faptul că pomezile mercuriale sînt tot atît de penetrante ca și vaporii de mercur (1).

Pentru a vedea în ce măsură se absoarbe precipitatul alb de mercur din aceste creme, am cercetat eliminările mercurului în urină, la un număr de 21 de persoane care le folosesc.

Dozarea mercurului s-a făcut asupra urinii recoltate de la persoane voluntare, care repetau crema.

Concentrațiile de Hg găsite la litrul de urină sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Concentrațiile de Hg găsite la litrul de urină

Micrograme Hg/litru de urină	Numărul persoanelor	%
Între 0 și 50	—	—
„ 50 și 100	10	47,6
„ 100 și 200	6	28,5
„ 200 și 300	3	14,3
„ 300 și 400	—	—
„ 500 și 600	1	4,8
„ 600 și 700	1	4,8
TOTAL	21	100

În primul semestru al anului 1966 la Laboratorul de toxicologie industrială al Inspectoratului sanitar de stat al Orașului București, s-a dozat mercurul în urină, la un număr de 377 de persoane — muncitori industriali — care îl manipulează și sînt expuși vaporilor săi; valorile constatate au fost redate în tabelul II.

Tabelul II

Micrograme Hg/litru de urină	Numărul persoanelor	%
Între 0 și 50	234	62,2
„ 51 și 100	90	23,8
„ 101 și 200	28	7,3
„ 201 și 300	11	2,9
„ 301 și 400	5	1,3
„ 401 și 500	6	1,7
„ 501 și 600	3	0,8
TOTAL	377	100

Mercurul a fost dozat după metoda dr. Barbu Nestorescu — Clinica de boli profesionale — prin mineralizarea urinii cu acid sulfuric-permanganat de potasiu, extragerea mercurului cu ditizonă și fotometrarea ditizonatului de mercur obținut (2).

Se știe că în aer, apă și alimente se găsesc cantități mici de mercur. În aerul orașelor mari se pot găsi, uneori, pînă la 3 μ g/l/m^3 (3). Cantitatea de mercur eliminată fiziologic prin urină este cuprinsă între 8 și 10 μg/l, eventual pînă la 20 μg/l (4). Eliminările mai mari presupun o expunere la toxic. Specialiștii consideră eliminările de peste 100 μg/l ca indice al unei expuneri periculoase. L. Pilat și N. Gavrilescu (3) arată că o mercururie de 100 μg/l este rezultatul unei expuneri îndelungate, cîte 8 ore pe zi, la o concentrație de 50 μg/m^3 aer. Se menționează că normele sanitare de protecție a muncii prevăd, pentru locurile de muncă în care se lucrează cu mercur, maximum 50 μg/m^3 aer.

CONCLUZII

Comparînd rezultatele eliminărilor de mercur la persoanele care folosesc creme cu Hg biclorat amoniacal cu rezultatele eliminărilor la muncitorii care lucrează cu mercur, observăm :

a) Toate persoanele care folosesc astfel de creme elimină peste 50 μg Hg/l de urină, față de numai 37,8% dintre muncitorii expuși.

b) Eliminările de peste 100 μg, în primul caz sînt de 52,4% față de numai 14% la muncitorii expuși.

Dacă luăm în considerație faptul că aceste creme se prepară foarte des în toate farmaciile publice (după cum am arătat, numai într-o singură farmacie s-au preparat, într-un semestru, 2 130 doze), ne putem imagina pericolul unei intoxicații cronice de proporții masive. Pe de altă parte, simptomele intoxicației cronice pot fi cauza unor erori de diagnostic și de tratament, deoarece medicii exclud posibilitatea intoxicației cu mercur la persoane care nu îl manipulează.

Farmacopeea, prevăzînd păstrarea substanței respective în condiții deosebite *(Separanda)*, urmărește tocmai să atragă atenția farmaciștilor asupra unei manipulări și eliberări atente.

Întrucît acțiunea terapeutică a acestor creme nu justifică riscul intoxicației, considerăm necesară limitarea folosirii Hg biclorat amoniacal numai la prescripțiile medicale.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBAHARY C. — Maladies medicamenteuses d'ordre terapeutique et accidentelle, Ed. Doin, Paris, 1953.
2. NESTORESCU B. — O nouă metodă pentru determinarea mercurului în materiale biologice, *Igiena (Buc.)*, 1962, vol. XI, p. 539—543.
3. PILAT L., GAVRILESCU N. — Bolile profesionale, Ed. medicală, (Buc.), 1966.
4. TEISINGER J. — Metode chimice de cercetare a materialelor biologice în toxicologia industrială, Traducere I.D.T., București, 1956.
5. * * * — Farmacopeea română, ed. a VII-a.
6. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a.

Articol intrat în redacție la 24.V.1967.

Indicele de clasificare : 615.732.6—099:615.415.7

RÉSUMÉ

Venera Zielinski, I. Ionesco — LE RISQUE D'INTOXICATION PAR MERCURE EN CAS D'UTILISATION DES CRÈMES À MERCURE BICHLORATE AMMONIACAL

On prépare et on distribue dans les pharmacies des crèmes pour usage cosmétique, contenant environ 8% mercure bichlorate ammoniacal. Afin d'établir dans quelle mesure ces crèmes peuvent avoir une action nocive sur l'organisme, on a recherché le mercure dans l'urine d'une série de personnes qui les emploient. Leur mercururie a été comparée à celle d'un lot d'ouvriers de l'industrie, qui travaillent avec du mercure et sont exposés à ses vapeurs.

Les résultats démontrent que l'absorption et l'élimination du mercure chez les personnes qui emploient ces crèmes sont plus élevées que chez les ouvriers exposés et peuvent mener à des intoxications chroniques. Vu que l'action thérapeutique de ces crèmes ne justifie pas le risque d'une intoxication, on propose de limiter l'emploi du précipité blanc de mercure seulement à l'exécution des prescriptions médicales.

ZUSAMMENFASSUNG

Venera Zielinski, I. Ionescu — DIE GEFAHR DER QUECKSILBERVERGIFTUNG DURCH GEBRAUCH VON CREMEN MIT HYDRARGYRUM BICHLORATUM AMMONIACALE

In den Apotheken werden Cremen mit einem Gehalt von etwa 8% Hydrargyrum bichloratum ammoniacale für kosmetischen Gebrauch hergestellt und vertrieben. Um festzustellen, in welchem Masse diese Cremen eine schädliche Wirkung auf den menschlichen Organismus ausüben können, bestimmten Verff. bei einer Anzahl von Personen, die solche Cremen gebrauchen, den Quecksilbergehalt des Harns. Der Harnquecksilberspiegel wird mit dem einer Gruppe von Industriearbeitern vergleichen, die mit Quecksilber umgehen und seinen Dämpfen ausgesetzt sind.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Quecksilberaufnahme und -ausscheidung bei Personen, die diese Cremen gebrauchen, grösser ist als bei den exponierten Arbeitern und zu chronischer Vergiftung führen kann. Da die therapeutische Wirkung dieser Cremen in keinem Falle das Risiko einer Vergiftung rechtfertigt, wird die Beschränkung der Verwendung von Hg praecipitatum album nur für die Herstellung ärztlicher Verschreibungen vorgeschlagen.

SUMMARY

Venera Zielinski, I. Ionescu — THE RISK OF MERCURIAL INTOXICATIONS AFTER THE USE OF CREAMS WITH AMMONIA MERCURY DICHLORIDE

In pharmacies are prepared and distributed various creams for cosmetic use, that contain approximately 8% ammonia mercury dichloride. The authors, in an attempt to determine the degree to which these creams could be injurious to the organism, investigated the amount of mercury in the urine of several persons that were employing these creams. The amount of mercury found in urine was compared to that found in industrial workers that are in contact with mercury and currently exposed to its vapours.

The results showed that the absorbtion and the elimination of mercury in individuals making use of such creams is more important than in industrial workers exposed to mercury and may lead to chronic intoxications. Since the therapeutic action of these creams does not justify the risk of intoxication, the authors suggest the restriction of the use of white mercury precipitate only to the medical preparations.

РЕЗЮМЕ

Венера Зиелинский, И. Ионеску — ОПАСНОСТЬ ОТРАВЛЕНИЯ РТУТЬЮ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КРЕМОВ, СОДЕРЖАЩИХ АММИАЧНОДВУХЛОРИСТУЮ РТУТЬ

В аптеках приготовляются и отпускаются для косметических целей кремы, содержащие приблизительно 8%-ю аммиачнодвухлористую ртуть. Для того, чтобы установить, в какой мере эти кремы могут оказывать вредное влияние на организм, авторы исследовали содержание ртути в моче лиц, применяющих эти кремы. Содержание ртути в моче у этих лиц сравнивалось с ее содержанием в моче рабочих занятых на предприятиях, на которых они имеют дело с ртутью и, следовательно, подвергаются действию ртутных паров.

Результаты показали, что всасывание и выделение ртути у лиц, применяющих эти кремы, оказывается более высоким, чем у рабочих, подвергающихся действию паров ртути и что применение этих кремов может вызывать хронические отравления ртутью. Так как лечебное действие кремов не оправдывает опасность возможного отравления ртутью, авторы предлагают ограничить применение белой осадочной ртути для изготовления кремов, с тем, чтобы они отпускались только по рецептам за подписью врача.

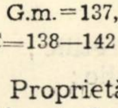
FARMACIA
vol. XVI, nr. 1, anul 1968

Contribuţii la separarea componentelor active din antinevralgicele „S"

ŞTEFANIA ENACHE, T. CONSTANTINESCU, VERA GAMENŢI

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul medicamentului şi cercetări farmaceutice, Bucureşti

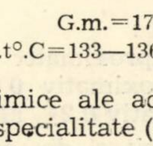
Antinevralgicele „S", produse ale Fabricii „Tableta", Bucureşti, sînt utilizate în terapeutică (sub formă de comprimate) datorită acţiunii lor analgetice, antipiretice şi antireumatismale (1), proprietăţi asigurate de asocierea salicilamidei cu fenacetină şi cafeină (în proporţiile 0,25 ; 0,15 şi 0,05 g ; greutatea medie a unui comprimat este de aproximativ 0,56 g (1, 2).



Salicilamida

G.m. = 137,14

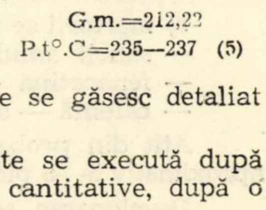
P.t°.C = 138—142 (3,5)



Fenacetina

G.m. = 179,22

P.t°.C = 133—136 (4,5)



Cafeina

G.m. = 212,22

P.t°.C = 235—237 (5)

Proprietăţile fizico-chimice ale acestor substanţe se găsesc detaliat menţionate în literatura de specialitate (3, 4, 5, 6, 7).

Pentru antinevralgicele „S" controlul de calitate se execută după norme stabilite (2), ce prevăd reacţiile calitative şi cantitative, după o extracţie în prealabil.

În ceea ce priveşte dozarea acestor substanţe, în amestec (componentele active din antinevralgicele „S"), menţionăm că literatura de specialitate (8) citează o metodă spectrală în U.V., ce permite determinarea concomitentă a acestora, fără o separare sau extracţie în prealabil, metodă ce poate fi aplicată, deci, cu succes şi în cazul antinevralgicelor „S".

Deoarece tehnica cromatografică pe strat subţire s-a dovedit extrem de preţioasă în laboratoarele de control, prin avantajele ce le oferă (cantităţi minime de substanţă, simplitate, rapiditate etc.), prezentăm o posibilitate de separare a acestor substanţe, componente active din antinevralgice „S" pe această cale ; acest procedeu oferă un mijloc rapid şi sigur de identificare, putînd fi folosit şi în alte scopuri (decelări de puritate, dozări etc.), evitîndu-se operaţiile de extracţie ce complică tehnica de lucru sau tehnicile mai complicate.

REACTIVI ŞI TEHNICA DE LUCRU

Pentru simplitate, indicăm o tehnică de lucru ce nu necesită o aparatură specială, utilizată des în laboratoarele ce folosesc frecvent tehnica cromatografierii pe strat subţire.

În separarea cromatografică pe strat subţire a componentelor active din antinevralgicele „S" am folosit :

— plăci de sticlă :	9/12 cm ;
— suport :	Silicagel „G"-Merck (cu liant)-2 g/l placă ;
— developant :	amestecul benzen-ac. acetic glacial în proporţiile 4,5 : 0,5 ml ;
— tehnica :	ascendentă ;
— viteza de eluţie :	7—8 cm de la strat în aproximativ 15 minute ;
— revelator :	soluţie iod 0,1 N acidulată cu HCl 10% pentru cafeină şi fenacetină ; soluţie apoasă $FeCl_3$ 5%, pentru salicilamidă.

Plăcile se pot prepara şi manual cu destulă uşurinţă, respectîndu-se regulile ce se impun (în special uniformitate) ; după preparare se zvîntă la aer 20 de minute şi la etuvă (105°) — 20 de minute.

Probele se pot spotula pe placă, cu ajutorul unor capilare foarte fine de sticlă (asemănătoare cu cele de la determinarea punctului de topire) — dispunîndu-se în „cercuri mici" — distanţate unele de altele pe linie de start ; ca solvenţi s-a utilizat alcool etilic, atît pentru comprimatul pulverizat cît şi pentru martori (salicilamidă, fenacetină şi cafeină).

Probele se pot pregăti :

a) aproximativ 1/4 comprimat fin pulverizat se dizolvă prin agitare în 6 ml alcool etilic ;

b) martorii se pregătesc astfel :

— salicil amidă — soluţie aproximativ 1% în alcool etilic ;

— fenacetină — soluţie aproximativ 0,6% alcool etilic ;

— cafeină — soluţie aproximativ 0,2% alcool etilic.

Atît din proba de cercetat, cît şi din cei 3 martori, se spotulează aproximativ 5—6 picături.

Developarea se execută după uscarea probelor spotulate la start, cu amestecul şi după tehnica menţionată (se pot folosi pahare berzelius de 500 ml ce se acoperă cu o sticlă de ceas).

Revelarea se face stropind cu ajutorul unui pulverizator fin, mai întîi cu soluţie de iod acidulată (cînd apar spoturile cafeinei şi fenacetinei) şi apoi cu soluţia apoasă de $FeCl_3$ (apare spotul salicilamidei) ; după

revelare, culoarea spoturilor cafeinei și fenacetinei este persistentă în timp, spre deosebire de aceea a salicilamidei, ce dispare după aproximativ 7—10 minute.

Separarea pe care am indicat-o servește scopurilor calitative; în cazul în care se lucrează cantitativ sau în care se respectă anumite detalii cantitative, se pot obține indicații cantitative sau semicantitative (intensitatea și mărimea spoturilor).

În figura 1 prezentăm separarea celor 3 componente (A, B, C) din amestecul comprimatelor antinevralgice „S" (P), prin tehnica indicată.

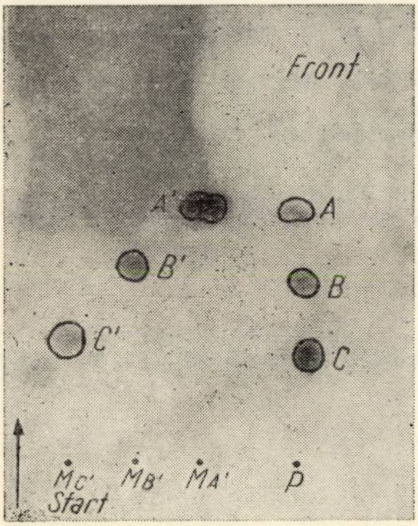


Fig. 1.
P = pulbere comprimat (amestec A+B+C). A = salicilamidă. B = Fenacetină. C = Cafeină. A' = salicilamida martor. B' = fenacetina martor. C' = cafeină martor.

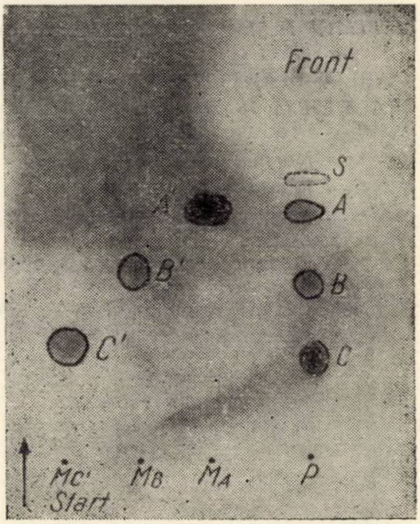


Fig. 2.
S = acid salicilic. P = amestec comprimat (A+B+C). A = salicilamidă B = fenacetina. C = cafeina. A', B', C', = martori salicilamidă, fenacetină, cafeină.

Se constată că separarea decurge în condiții bune: spoturile sînt bine conturate, fără cozi, distanțate unele de altele.

Pentru verificarea procesului de separare și a purității spoturilor, în afara valorii Rf, s-a efectuat spectrul în U.V. al spoturilor separate din amestec, prin cromatografiere preparativă pe strat subțire, în aceleași condiții cu cele descrise; spectrele în U.V. au fost efectuate cu ajutorul unui spectrofotometru cu înregistrare $C.F_4$ Milano, fiind comparate cu cele ale martorilor. Și această determinare ne-a indicat o separare bună, spoturile separate fiind unitare-pure.

Experimental s-a mai constatat că prin tehnica descrisă se poate decela acid salicilic ca impuritate, alături de salicilamidă sau în amestecul amintit (salicilamidă, fenacetină și cafeină). Spotul „impurității" (acid salicilic) apare după developare cu soluție apoasă de $FeCl_3$, dispus pe placă deasupra celui al salicilamidei la concentrație minimă de 0,14 γ (fig. 2).

În scopul de a pune la îndemînă practicianului din laboratoarele de control un procedeu simplu și rapid de separare și identificare a com-

ponentelor active (salicilamidă, fenacetină, cafeină din antinevralgicele „S", am pus la punct o tehnică cromatografică pe strat subţire. Procedeul descris prezintă avantajele menţionate, putînd fi aplicat şi în scopuri cantitative sau semicantitative, atunci cînd altă tehnică de lucru nu există la îndemînă.

Din condiţiile descrise, se poate decela acidul salicilic ca impuritate, alături de salicilamidă, sau în amestecul din comprimatele antinevralgice „S".

BIBLIOGRAFIE

ALBERT F., GREFF C. — Analiza chimică organică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1962, p. 339.

CARLOS-MARTIN, WIRTH P. — *Pharm. Acta helv.*, 1959, vol. 34, p. 283.

MACHEK G. — *Scientia Pharmaceutica*, 1961, vol. 29, p. 73.

* * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, 1966, p. 51.

* * * — *Norma internă*, 973/56.

* * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, 1965, p. 192, 518, 595.

* * * — Farmacopeea austriacă, vol. I, 1960, p. 530, 595 ; vol. II, 1960, p. 1 158, 1 293.

* * * — Farmacopeea britanică, 1958, p. 108, 475.

Articol intrat în redacţie la 24.VI.1967.

Indicele de clasificare : 615.783—014.3

FARMACIA
vol. XVI, nr. 1, anul 1968

Contribuţii la istoria farmaciei în oraşul Caransebeş pînă în anul 1859 (partea I)*

ŞT. GĂMĂNESCU, ED. MÜLLER, Caransebeş

A cerceta trecutul ţării în care te-ai născut, a cerceta trecutul profesiunii pe care o exerciţi, este o sarcină de onoare pe care ne-o încredinţează generaţiile viitoare. Este un interes crescînd pentru intelectualitatea de astăzi, pentru a descoperi noi izvoare privind gîndirea şi modul de viaţă al înaintaşilor noştri.

În lucrarea de faţă ne-am gîndit să aducem modeste contribuţii privitoare la modul în care s-a făcut, în trecut, asistenţa cu medicamente a populaţiei şi muncitorilor din această parte a ţării, bazîndu-ne pe documentele care există. De asemenea, vom arăta date despre infiinţarea primelor unităţi farmaceutice, relaţiile care existau între farmacişti în trecut, precum şi felul în care se făcea asistenţa cu medicamente. Deoarece datele ce le posedăm ar cuprinde un spaţiu prea mare, am împărţit acest scurt istoric în 2 capitole: pînă la 1859 prima lucrare şi de la 1859 pînă la 1949 lucrarea a 2-a. Organizarea şi dezvoltarea sectorului farmaceutic după 1949 urmează a face obiectul altei lucrări.

Din timpurile pline de zbucium ale secolelor al XVI-lea —, al XVII-lea şi al XVIII-lea, dovezi pentru o cît de modestă organizare, în ceea ce priveşte aprovizionarea cu medicamente la noi, sînt cu totul necunoscute. Putem presupune că aceasta a fost realizată de comercianţi ambulanţi de plante medicinale sau de oameni din popor, cu cunoştinţe primitive medicale, oameni ce puteau fi găsiţi mereu şi, bineînţeles, într-o măsură foarte redusă.

Ca singură organizaţie conştientă exista, după toate probabilităţile, cum se obişnuia pe atunci, o mică farmacie portativă, precum şi o grădină special amenajată, pentru cultivarea plantelor medicinale, la mînăstirea Franciscanilor din localitate. Acestea constituiau mijloace care puteau fi de folos, dacă metodele populare, în general cunoscute, se dovedeau ineficace. Tulburările produse de numeroasele invazii turceşti au determinat Imperiul Habsburgic, din care făcea parte şi această regiune a ţării noastre, să ia anumite măsuri de apărare. Natural că aceste regiuni periferice ale imperiului suportau cele mai mari greutăţi de pe urma invaziei, fiind primii care trebuiau să ia măsurile necesare în vederea apărării. În acest sens, s-a format un cordon de populaţie civilă, sub administraţie militară, luînd naştere, printre altele, şi graniţa militară iliro-valahică, în anii 1768—1769. Între anii 1770—1787 a fost completat întregul cordon militar de la Marea Adriatică pînă în nordul Munţilor Carpaţi. Teritoriul cordonului militar aparţinea Regatului Ungariei, însă a avut o administraţie pur militară şi depindea de Consiliul curţial de război din Viena. Graniţa militară din Banat a fost compusă din 3 regimente:

* Comunicare prezentată la Consfătuirea regională de farmacie de la Poiana Mărului, în şedinţa din 17—18.VI.1966.

1. Regimentul de infanterie nemțesc bănățean nr. 11, cu sediul la Biserica Albă.

2. Regimentul de infanterie sîrbesc Bănățean nr. 12, cu sediul la Panciova.

3. Regimentul de infanterie Valaho-iliro-bănățean nr. 13, care mai tîrziu, a primit denumirea de Regimentul româno-banatic nr. 13, cu sediul în Caransebeş. Acest regiment a fost desființat în 1872 prin Decret imperial.

În această regiune, reprezentanța militară a avut o influență hotărîtoare asupra vieții populației civile, modelînd-o într-un mod deosebit față de celelalte părți ale țării. Din punct de vedere administrativ, se pornea la o reorganizare în toate domeniile și, deci, și pe tărîm sanitar și, implicit, la o asistență cu medicamente. Regulamentele militare grănicerești prevedeau, după împrejurări — pace sau război — numărul medicilor, atribuțiile și sediul lor. Locuitorii grăniceri aveau permanent și imediat asistență medicală, spre a spori capacitatea de luptă. În afară de acest fapt, al cărui control cădea direct în sarcina medicului de regiment, acesta, o dată pe an, vizita și controla medicii de companii, care răspundeau de asistența medicală, gestiunea materialelor sanitare și a medicamentelor. Erau prevăzute măsuri speciale în cazul izbucnirii de epidemii. Locuitorii grăniceri, în anumite condiții, puteau beneficia gratuit de asistența medicală, medicamente și spitalizare. În cei peste 100 de ani de existență a Regimentului nr. 13 româno-banatic, care era format numai din români, nu a existat un medic român, fără a mai vorbi de farmaciști, românilor fiindu-le interzise școlile înalte sub regimul habsburgic.

Putem afirma că asistența cu medicamente era făcută chiar de medici sau felceri, care existau la companii. Aceștia dispuneau de truse cu medicamente sau mici farmacii, portative militare.

În localitatea Caransebeş exista și un spital de capacitate mică (azi clădirea Comisariatului militar), unde locuitorii grăniceri erau internați pentru refacerea sănătății.

Primul farmacist de care se amintește este farmacistul Tadeus Krauss. În arhiva fostului regiment româno-banatic nr. 13, găsim, în registrul de intrare și ieșire pe anul 1799, prima înregistrare în acest sens. Acesta a fost primul proprietar al farmaciei „La Vulturul alb" din Lugoj (1783) și avea o farmacie filială la Caransebeş. În registrul de intrare și ieșire, citim : „Farmacistul Krauss roagă pentru medicamente în valoare de 5 florinți, 12 x crețari, pe care le-a predat medicului militar dr. Sonnenklar (nr. crt. 1 425/1799). Amănunte în privința farmaciei și locului unde a funcționat nu cunoaștem, însă, reiese, fără îndoială, că din acel an asistența cu medicamente se făcea prin intermediul unei farmacii, condusă de un farmacist civil. Farmacistul Krauss se afla în legături comerciale cu administrația militară, relații întemeiate pe contracte între farmacist și organele militare. Pe baza acestor contracte, se putea obține și licența în cadrul ținuturilor grănicerești. O condiție care se prevedea în contract era o reducere corespunzătoare de prețuri pentru militari și membrii lor de familie. Din lipsă de documente, nu putem preciza cît timp a funcționat farmacistul Krauss la Caransebeş. Se pare că această farmacie a încetat să mai existe în primele decenii ale secolului al XIX-lea, cînd s-a proiectat înființarea unei noi farmacii civile și militare, în condițiile cerute de contract.

În anul 1826, Comandamentul de regiment din Caransebeş face primii pași în această direcție, intervenind prin Comandamentul general bănățean din Timișoara, la Consiliul de război curțial din Viena, pentru a se da aprobarea înființării farmaciei.

Candidat pentru o licență a fost farmacistul Franz Galliny din Lugoj, urmașul lui Tadeus Krauss. El încheie un contract provizoriu cu Comandamentul de regiment în favoarea armatei, folosind acest contract drept bază pentru cererea adresată Consiliului curțial de război din Viena. Acesta, ca for suprem în administrația militară, a constatat necesitatea înființării unei farmacii, care să deservească populația din Caransebeş, a aprobat înființarea farmaciei, ratificînd contractul farmacistului Galliny cu comandatura de regiment. Aceasta s-a făcut prin Înaltul Decret nr. 27/6 din 25.II. respectiv 1.III.1827, care a fost trimis de Comandatura generală din Timișoara, sub nr. 7/15.III.1827, la Comandatura de regiment din localitate și înregistrat sub nr. 1 205/1827.

Aceste documente se găsesc în original, în fosta arhivă curțială de război din Viena, copiile lor autentificate fiind la foștii proprietari ai farmaciilor.

Din toate acestea desprindem următoarele :

Dreptul de a conduce farmacia militară și civilă s-a acordat farmacistului Galliny din Lugoj, pe baza contractului semnat și ratificat, cu condiția respectării

stricte a acestuia. Controlul asupra farmaciei a fost încredințat medicului de regiment. Această licență a fost valabilă și pentru farmacia de băi din Mehadia, vechea denumire a Băilor Herculane, care aparținea de Caransebeș, fiind cuprinsă în graniță, și care funcționa ca farmacie filială. De la această dată încetează obiceiul de a trimite un farmacist militar la Herculane cu medicamente pentru sezonul de băi. În același timp, s-a dispus ca farmacistul Galliny să achite forurilor militare contravaloarea, fixată de o comisie, a meselor, rafturilor și celorlalte ustensile farmaceutice din Băile Herculane. Reiese faptul, că la Herculane a existat o farmacie militară, chiar înainte de 1826, inventarul ei modest aparținînd armatei, dar acum trecînd, contra cost, în posesia unui farmacist civil, care era obligat, prin contract, să furnizeze medicamente la prețuri reduse armatei. F. Galliny a funcționat mult timp ca singurul farmacist la Caransebeș, înzestrînd farmacia cu mobilier nou. Dar el a fost numai proprietarul acestei farmacii, nelucrînd în mod permanent la Caransebeș, lucru care i-a adus neplăceri. În farmacie a avut un angajat (un provizor), deși în baza contractului el era obligat să se mute pe graniță la Caransebeș. Nerespectarea acestui punct din contract a determinat organele militare să se intereseze de un alt farmacist, care să lucreze permanent în farmacie și care să ofere condiții mai favorabile pentru regiment, fiind ales farmacistul Anton Weber din Lwow.

Deoarece Galliny se vedea păgubit în interesele sale prin faptul că nu i se mai permitea să-și țină farmacia la Caransebeș, s-a adresat cu o cerere Împăratului la Viena. În urma cercetărilor făcute de către organele competente, cererea lui Galliny a fost respinsă, contestîndu-se și recunoașterea cerută de el a dreptului real asupra farmaciei sale. În legătură cu aceasta, Comandamentul general din Timișoara motivează către Comandamentul suprem al armatei (nr. 5 727/6 din 15.X.1859): „Dreptul de licientă i s-a acordat lui Galliny pe baza contractului rambursabil, prin care el a fost obligat să se mute în ținuturile grănicerești. El însă nu a corespuns acestei condiții a contractului. Prin urmare, el ca străin nu pare a fi demn pentru obținerea drepturilor reale în cadrul ținuturilor grănicerești și nici decum nu există motive, să se propună o tratare excepțională a cazului Galliny".

Nu se poate constata anul în care Galliny a reușit, totuși, să-și vîndă farmacia. Probabil că prin Decretul de Majestate din anul 1858 — cînd a fost fixat ca an de plecare, în socotirea dreptului real, anul 1851 —, Galliny a intrat în drepturile sale vînzînd farmacia. Farmacia Galliny se găsea în casa episcopală din Str. Retezat nr. 2, unde astăzi este Policlinica de copii. Farmacia se afla în acest loc, chiar după ce a vîndut-o noului proprietar — farm. Wilhelm Albrecht.

Farmacia lui Galliny, avea emblema „La Vulturul Negru" fiind proprietarul acestei farmacii timp îndelungat. În anul 1858 cînd comandamentul de regiment a făcut intervenții pentru a deschide în Caransebeș cea de-a doua farmacie, din cei 5 candidați care s-au prezentat a fost ales Anton Weber. A oferit armatei condiții mai favorabile decît Galliny și, prin cererea adresată de Comandamentul general din Timișoara către Comandamentul suprem al armatei (1920 din 11.IV.1859), s-a obținut aprobarea în 12.V.1859, acordîndu-se licența farmacistului Anton Weber, pentru înființarea celei de-a doua farmacii, cu nr. 1 257/1859 a Comandamentului suprem al Armatei.

Farmacia lui Anton Weber avea emblema „Salvator" și a funcționat în casa Keipich, unde azi se află magazinul alimentar „autoservire" de pe strada principală.

Bibliografia la autori.

Articol intrat în redacție la 28.IV.1967.

Indicele de clasificare : 614.27 (091)

RÉSUMÉ

Șt. Gămănescu, Ed. Müller — CONTRIBUTION À L'HISTOIRE DE LA PHARMACIE DANS LA VILLE DE CARANSEBEȘ, JUSQU'EN 1859 (1-ÈRE PARTIE)

On décrit dans le travail la création des premières pharmacies à Caransebeș et on cite les pharmaciens qui ont ouvert des unités pharmaceutiques sur le territoire militarisé jusqu'en 1859. On expose également les clauses imposées par les contrats pour obtenir la licence dans les régions de frontière. On mentionne comme premiers pharmaciens : Tadeus Krauss, Franz Galliny et Anton Weber.

ZUSAMMENFASSUNG

Şt. Gămănescu, Ed. Müller — BEITRÄGE ZUR GESCHICHTE DER PHARMAZIE IN DER STADT CARANSEBEŞ BIS ZUM JAHRE 1859 (I. TEIL)

Im Aufsatz wird die Eröffnung der ersten Apotheken in Caransebeş beschrieben und über die Apotheker berichtet, die solche Offizinen in dem bis 1859 unter Militärverwaltung stehenden Gebiet einrichteten. Ferner werden die verschiedenen Vertragsklauseln widergegeben, die für die Erteilung einer Konzession in den Grenzergebieten verpflichtend waren. Als erste Apotheker werden genannt: Tadeus Krauss, Franz Galliny und Anton Weber.

SUMMARY

Şt. Gămănesco, Ed. Müller — CONTRIBUTIONS TO THE HISTORY OF PHARMACY IN THE TOWN OF CARANSEBEŞ TO THE YEAR 1859 (I-ST PART)

In this paper, the authors describe the foundation of the first pharmacies in Caransebeş and present several pharmacists that opened pharmaceutical units in the militarized territory, until the year 1859. At the same time they expound the conditions imposed by contracts for the obtention of licences in the frontier area. The first pharmacists are presented such as: Tadeus Krauss, Franz Galliny and Anton Weber.

РЕЗЮМЕ

Ш. Гэмэнеску, Э. Мюллер — ИЗ ИСТОРИИ УЧРЕЖДЕНИЯ АПТЕК В г. КАРАНСЕБЕШЕ ДО 1859 г. (ЧАСТЬ I)

В статье приводятся данные в связи с учреждением первых аптек в г. Карансебеше, и говорится об аптекарях, открывших на военизированной территории этого уезда первые аптеки до 1859 г. Приводятся также условия, предусмотренные в контрактах на получение прав на открытие аптек в этих, состоящих под ведением пограничных войск, краях. В качестве первых провизоров упоминаются: Тадеуш Краусс, Франц Галлини и Антон Вебер.

R E C E N Z I I

„ANALIZA POMADELOR". III. STUDIUL COMPOZIŢIEI CETACEUMULUI

A. Carlier, F. Puisieux, A. Lehir

Toate lucrările privitoare la compoziţia spermacetului au arătat că el este constituit esenţial din esteri ai acizilor graşi cu alcooli graşi. Lucrarea autorilor aprofundează cercetările anterioare.

Prin folosirea coloanelor de cromatografie (cu 1 000 g silicagel) şi trecerea prin ea a unei soluţii de 36 g de cetaceum în 300 ml heptan şi apoi eluarea cu heptan, (heptan + benzen — 30%), heptan + eter etilic (2—50%), eter pur şi alcool 96°. Fracţiunile au fost supuse cromatografiei în strat subţire şi cele cu acelaşi Rf au fost reunite, obţinîndu-se, astfel, patru fracţiuni (O, A, B, C). Ca solvent de migrare s-a folosit amestecul heptan-eter etilic-acid acetic (90:10:2) obţinîndu-se următoarele valori Rf : 1,00(O), 0,85(A), 0,4(B) şi 0,16(C).

Spectrul în infraroşu, de rezonanţă magnetică nucleară, şi cromatografia în strat subţire au arătat că fracţiunea O este constituită din hidrocarburi (0,1%), iar cromatografia în fază gazoasă a pus în evidenţă 5 hidrocarburi liniare pare şi impare C_{14}—C_{18}, cu preponderenţa C_{16}—C_{18}.

Examenul fracţiunii A a arătat că ea este constituită din esteri ai acizilor graşi şi alcooli graşi (palmitat de cetil).

Fracţiunea B este constituită din trigliceride, în care predomină acizii cu C_{16} (48%) şi C_{14} (34%).

Fracţiunea C reprezintă un amestec complex de alcooli liberi, acizi liberi şi alţi constituenţi. Deşi cantitatea de acizi liberi este mică, predomină cei cu C_{16} (49%) şi C_{14} (16,5%). Dintre alcoolii liberi predomină cei cu C_{16} (55%) şi C_{18} (23%). Esterii găsiţi par a fi constituiţi din hidroxiesteri cu alcooli graşi şi alţii din gliceride hidroxilate.

Analiza generală a cetaceumului a arătat următoarea compoziţie : hidrocarburi 0,1% (C_{14}—C_{18}), esteri 90% (acizii : lauric, miristic, palmitic, stearic ; alcooli : miristic, cetilic, stearilic), trigliceride 5% (trigliceride ale acizilor lauric, miristic, palmitic, stearic) şi 2% alcooli liberi, acizi liberi şi hidroxiesteri.

Autorii arată că această metodă va aduce mari servicii la studiul pomezilor.

I. Popa

FORTSCHRITTE DER ARZNEITTELFORSCHUNG (PROGRESE ALE CERCETĂRILOR FARMACEUTICE)

vol. X, editor dr. **Ernst Jucker**

Ed. Birkhäuser, Basel-Stuttgart, 1966

Volumul X din această interesantă serie de monografii cuprinde 9 articole, care se ocupă de probleme diferite din domeniul ştiinţelor farmaceutice.

Dr. *R. Denkewalter* şi dr. *M. Tishler* de la laboratoarele de cercetare Merck şi Dohme din Rahway, New-Jersey (S.U.A.) sînt autorii articolului intitulat : *„Cercetarea medicamentului. De unde şi încotro"*. După ce fixează perspectivele istorice

ale problemei, autorii se ocupă pe larg de stadiul actual și de viitoarele tendințe ale cercetării medicamentului.

Prof. *G. Erhart*, de la Fabrica „Hoechst" din Frankfurt am Mein (R.F.G.) expune unele *„Considerații asupra dezvoltării medicamentelor"*, trecînd în revistă principalele descoperiri în acest domeniu. Autorii monografiei *„Agenți blocatori β-adrenergici, Farmacologie și relații între structură și activitate"* sînt dr. *J. Biel* de la Compania chimică Aldrich și dr. *B. Lum*, de la Secția de farmacologie a Școlii de medicină de la Universitatea din Milwaukee, Wisconsin (S.U.A.). Autorii scot în evidență existența receptorilor α- și β-adrenergici și arată posibilitatea identificării acestora cu ajutorul agenților blocatori adrenergici. Ei arată că efectele metabolice ale aminelor simpatomimetice sînt în legătură cu interacțiunea receptorului adrenergic. Un subcapitol tratează despre formarea complexului medicament-receptor în producerea răspunsului la medicament. Capitolul următor stabilește elementele structurale necesare pentru activitatea stimulantă β-adrenergică : grupările hidroxilfenolice, ciclul fenil, gruparea hidroxil alcoolică, atomul de carbon β, gruparea amină terminală și natura N-substituentului. Într-un capitol consacrat relațiilor dintre structură și activitate a medicamentelor blocatoare β-adrenergice, autorii se ocupă de farmacologia derivaților halogenați ai fenetanolaminei, de substituția alchilică și alcoxi în ciclul aromatic, de efectul substituției p. nitro și p. metilsulfonamido și de elementele structurale necesare pentru blocarea β-receptorului în această serie. Un subcapitol tratează despre alcanolaminele aromatice policiclice, în special despre proprietățile blocatoare β-adrenergice și despre relațiile dintre structură și activitate în această serie. Urmează apoi studiul acelorași proprietăți ale derivatului de papaverină, Iproveratril (Isoptin). Autorii se ocupă apoi de inhibarea efectelor metabolice ale catecolaminelor prin agenți blocatori β-adrenergici, cît și de acțiunea fenetanolaminelor substituite. Un capitol vast este consacrat studiului efectelor clinice ale medicamentelor β-blocatoare, subliniind atît efectele antianginale, antiaritmice, antihipertensive și în feocromocitoma, cît și efectele secundare și toxicitatea. Un capitol similar se ocupă de Iproveratril. Monografia se încheie cu o serie de concluzii interesante (165 de referințe bibliografice).

În articolul său, *„Valoarea și aprecierea valorii medicamentului"*, prof. Büchi, directorul Institutului farmaceutic din Zürich, se ocupă de problema dezvoltării medicamentului, făcînd un scurt istoric și accentuînd asupra rolului organizării și cheltuielilor necesare pentru cercetarea farmaceutică. Autorul consacră un vast capitol problemei determinării valorii medicamentului prin controlul chimico-farmaceutic, farmacologic și galenic, prin supracontrolul clinic, ca și după introducerea în terapie. Ultimul capitol se ocupă de posibilitățile de apreciere a valorii medicamentului (64 de referințe bibliografice).

Dr. *Ch. A. Winter*, de la Institutul de cercetări terapeutice „Merck" din West Point, Pensilvania, face o expunere despre *„Agenții antiinflamatori nesteroidici"*. După o serie de considerații asupra nespecificității acțiunii antiinflamatoare și asupra procesului biochimic de decuplare a fosforilării oxidative, autorul se ocupă de rolul mediatorilor chimici în general și al catecolaminelor în special, atît ca inductori ai procesului de inflamație, cît și ca antiinflamatori. Sînt trecute în revistă și comentate diferitele metode de testare a activității antiinflamatoare. Un capitol se ocupă de efectele gastro-intestinale ale agenților antiinflamatori nesteroidici. În cadrul unui capitol despre modelele animale de artrită, autorul se ocupă de bolile spontane ale țesutului conjunctiv la animale și de diferite metode pentru producerea experimentală a artritei, folosite pentru studiul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidice. Ultimul capitol este consacrat medicamentelor cu activitate antiinflamatoare : produse naturale, extracte și compuși înrudiți ; compuși sintetici (500 de referințe bibliografice).

Prof. *K. Münzel*, șeful departamentului de cercetare galenică de la Fabrica „Hoffmann-La Roche" din Basel, este autorul unei vaste monografii, fundamentată pe un amplu material bibliografic (472 de referințe) despre *„Influența formei de prezentare asupra acțiunii unui medicament"*. Autorul arată cauzele generale ale deosebirii calitative a preparatelor medicamentoase, insistînd asupra problemei stabilității. Un capitol este consacrat factorilor fizici și chimici care influențează atît forma, cît și proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase. În cadrul unui capitol despre absorbția substanțelor medicamentoase din tubul gastro-intestinal sînt arătate transformările fiziologice, care au loc la acest nivel, ca și factorii fizico-chimici, care intervin în aceste procese. Capitolul intitulat *„Forma medicamentoasă și acțiunea medicamentului"* este cel mai dezvoltat. Pentru claritatea expunerii autorul grupează formele în modul următor : *forme medicamentoase cu*

pulberi neprelucrate; preparate medicamentoase solide orale; granulate; tablete; preparate solide orale cu acţiune prelungită. Soluţii orale: (mixturi, elixire, siropuri, picături). *Colire. Preparatele injectabile* (preparatele injectabile „dépôt"; posibilităţi de prelungire a acţiunii).

Forme medicamentoase cu aplicaţie cutanată: lichide-soluţii; emulsii; suspensii. Semisolide: unguente; paste. Pudre. Unguente oftalmice. În acest subcapitol este descrisă absorbţia cutanată şi factorii care o influenţează. *Supozitoare.* Autorul expune date despre terapia cu această formă farmaceutică şi despre influenţa diferiţilor factori asupra absorbţiei.

Dr. *V. Kunz*, cercetător la Fabrica de medicamente „Dr. Schwarz" din Monheim (R.F.G.) continuă seria de monografii intitulate „Despre noi medicamente", publicate în volumele I, II, III şi IV. Noile medicamente semnalate după examinarea unui bogat material bibliografic (419 referinţe) sînt clasificate în 35 de grupe, avînd drept criteriu acţiunea farmacodinamică, iar în cadrul acestora, clasificarea este continuată după structura chimică.

Prof. *J. Ariëns*, de la Institutul de farmacologie al Universităţii din Nijmegen (Olanda) face o documentată expunere (384 de referinţe) despre *„Farmacologia moleculară, o bază pentru crearea medicamentelor"*. Subliniind rolul farmacologiei moleculare în abordarea raţională a problemei sînt expuse procedeele urmate în general pentru crearea medicamentelor noi. În capitolul consacrat studiului relaţiilor dintre structură şi activitate sînt subliniate două posibilităţi: influenţa schimbărilor structurale asupra activităţii biologice şi acţiunea compuşilor asupra diferitelor sisteme de răspuns (teoria receptorilor). În capitolul consacrat interacţiunii medicament-receptor se scoate în relief rolul important pe care îl joacă biopolimerii şi biocatalizatorii. Apoi sînt descrise principalele etape ale complexului proces, care determină relaţia dintre structură şi acţiunea biologică, se face deosebirea între efectul terapeutic şi efectele secundare şi se precizează diferenţa între afinitate şi activitatea intrinsecă. În cadrul unui capitol privitor la structura chimică şi procesele de bază ale acţiunii medicamentului se subliniază că este posibilă disecarea moleculelor de medicamente în grupări sau fracţiuni chemofuncţionale şi biofuncţionale. Un capitol se ocupă cu diferitele fracţiuni biofuncţionale, precum şi de rolul acestor fracţiuni în crearea noilor medicamente. Un alt capitol este consacrat influenţării distribuţiei medicamentului prin modificarea chimică. Ultimul capitol se ocupă de influenţarea distribuţiei medicamentului în funcţie de relaţia dintre timp şi concentraţie, urmărindu-se fie prelungirea acţiunii prin diferite mijloace, fie scurtarea ei prin introducerea grupărilor vulnerabile. În final sînt citate formele de transport preparate pentru a evita efectele legate de calea de administrare.

Dr. *F. Labhardt*, directorul adjunct al Clinicii de psihiatrie de la Universitatea din Basel expune lucrarea: *„Întrebuinţarea medicamentelor psihotrope în medicina psihosomatică"*. După un capitol în care se ocupă de problemele medicinei psihosomatice, în general, autorul trece în revistă tulburările şi bolile psihosomatice, insistînd asupra etiologiei şi patogenezei lor. Metodele de examen şi cercetare ale tulburărilor psihosomatice sînt clasificate în metode psihiatrice-psihologice şi metode somatice. Sînt expuse punctele de vedere generale asupra terapiei bolilor psihosomatice. Un capitol vast tratează pe larg medicamentele psihotrope pe care le clasifică în: neuroleptice, tranchilizante, depresive şi antiepileptice. Un capitol este consacrat combinaţiilor diferitelor medicamente psihotrope, întrebuinţate în tratamentul insomniei. Bibliografia cuprinde 84 de referinţe. Volumul se termină cu un index de subiecte al acestui volum şi un index al autorilor şi al articolelor din cele 10 volume apărute între 1859 şi 1966. Lucrarea se adresează în special cercetătorilor din domeniul medicamentului, tratînd unele probleme de mare actualitate, dar este deosebit de utilă tuturor farmaciştilor, medicilor, chimiştilor şi biochimiştilor.

Jana Hociung

SOMMAIRE

Travaux originaux, recherches expérimentales

Page

M. Vanghelovici, C. Bilegan — *La synthèse de quelques alcools tertiaires nouveaux ayant une éventuelle action hypocholestérolémiante* 1

C. Constantinesco, Rosa Veidenfeld, Lia Sommer, Margareta Radian, Elena Cristea — *L'action de certaines huiles végétales* in vitro *sur le temps de*

I. Ádám — *Les polyéthylèneglycols dans la pratique pharmaceutique* 5

I. Ádám — *Les polyéthylèneglycols dans la pratique pharmaceutique* 13

Eug. Constantinesco, Doina Albulesco, Ecaterina Nichiforesco, Maria Chiliment, Stela Mitea — *Contribution à l'établissement de la corrélation entre les dérivés o-dihydrophénoliques et l'huile volatile, dans* Lamium galeobdolon (L.) Crantz *et* Folium menthae 21

R. Zitti, V. Calcandi, Iosefina Calcandi, Silvia-Marieta Gruia, Elena Ioachimesco — *Etude de la flore médicinale spontanée du District Moldova Nouă (Nouvelle Moldavie)* 29

Lucreţia Istrătesco-Guţi — *La détermination de l'acide ascorbique en présence des sels de fer* 35

Technique et rationalisation du travail

I. Popa-Zeletin, Maria Popesco — *Essais de remplacement de l'atropine par composés organo-phosphoriques (COPh) dans le traitement des intoxications* 39

Venera Zielinski, I. Ionesco — *Le risque d'intoxication par mercure en cas d'utilisation des crèmes à mercure bichlorate ammoniacal* 47

Ştefania Enache, T. Constantinesco, Vera Gamenţi — *Contribution à la séparation des composants actifs des antinévralgiques „S"* 51

Histoire de la pharmacie

Şt. Gămănesco, Ed. Müller — *Contribution à l'histoire de la pharmacie dans la ville de Caransebeş jusqu'en 1859 (I-ère partie)* 55

Analyses

Comptes rendus

Nouveaux livres reçus par la bibliothèque du Centre de documentation médicale

INHALT

Originalbeiträge, Experimentaluntersuchungen

Seite

M. Vanghelovici, C. Bilegan — *Herstellung neuer tertiärer Alkohole mit eventuell herabsetzender Wirkung auf den Blutcholesterolspiegel* 1

C. Constantinescu, Roza Veidenfeld, Lia Sommer, Margareta Radian, Elena Cristea — In vitro *Wirkung gewisser Pflanzenöle auf die Howellzeit bei Hämophilikern (Vorläufige Mitteilung)* 5

L. Ádám — *Die Polyäthylenglykokolle in der pharmazeutischen Praxis* 13

Eug. Constantinescu, Doina Albulescu, Ecaterina Nichiforescu, Maria Chiliment, Stela Mitea — *Zur Feststellung einer Beziehung zwischen den o-Dihydrophenolderivaten und dem flüchtigen Öl in* Lemium galeobdolon *(L.)* Crantz *und* Folium menthae 21

R. Zitti, V. Calcandi, Iosefina Calcandi, Silvia-Marieta Gruia, Elena Ioachimescu — *Erforschung der wildwachsenden Heilpflanzen im Rayon Moldova Nouă* 29

Lucreția Istrătescu-Guți — *Die Askorbinsäurebestimmung in Gegenwart von Eisensalzen* 35

Technik und Arbeitsrationalisierung

I. Popa-Zeletin, Maria Popescu — *Versuche des Ersatzes von Atropin bei der Behandlung von Vergiftungen mit organischen Phosphorverbindungen* . . 39

Venera Zielinski, I. Ionescu — *Die Gefahr der Quecksilbervergiftung durch Gebrauch von Cremen mit Hydrargyrum bichloratum ammoniacale* . . . 47

Ștefania Enache, T. Constantinescu, Vera Gamenți — *Zur Trennung der in den Antineuralgica „S" enthaltenen aktiven Bestandteile* 51

Geschichte der Pharmazie

Șt. Gămănescu, Ed. Müller — *Beiträge zur Geschichte der Pharmazie in der Stadt Caransebeș bis zum Jahre 1859 (I. Teil)* 55

Rezensionen

Referate

Neue Bücher in der Bibliothek der medizinischen Dokumentationszentrum

CONTENTS

Original Contributions. Experimental Studies

Page

M. Vanghelovici, C. Bilegan — *Synthesis of new Tertiary Alcohols with a Possible Action of Lowering Serum Cholesterol Concentration* 1

C. Constantinescu, Roza Veidenfeld, Lia Sommer, Margareta Radian, Elena Cristea — In vitro *Action of Some Vegetal Oils on the Howell Time in Haemophiliacs (Preliminary Note)* 5

I. Ádám — *Polyaethylenglycols in Pharmaceutical Practice* 13

Eug. Constantinescu, Doina Albulescu, Ecaterina Nichiforescu, Maria Chiliment, Stela Mitea — *Contributions to the Definition of Correlations between o-Dihydrophenolic Derivatives and the Volative Oil of* Lamium galeobdolon *(L.)* Crantz *and* Folium menthae 21

R. Zitti, V. Calcandi, Iosefina Calcandi, Silvia-Marieta Gruia, Elena Ioachimescu — *The Study of Spontaneous Medicinal Flora from the District of Moldova Nouă* 29

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *The Estimation of Ascorbic Acid in the Presence of Iron Salts* 35

Technique and Work Rationalization

I. Popa-Zeletin, Maria Popescu — *Tentative for the Replacement of Atropin in the Treatment of Intoxications with Organophosphorated Compounds (OPhC)* 39

Venera Zielinski, I. Ionescu — *The Risk of Mercurial Intoxication after the Use of Creams with Ammonia Mercury Dichloride* 47

Ştefania Enache, T. Constantinescu, Vera Gamenţi — *Contributions to the Separation of Active Compounds from "Antinevralgics' of the "S" Type* 51

History of Pharmacy

Şt. Gămănescu, Ed. Müller — *Contributions to the History of Pharmacy in the Town of Caransebeş to the Year 1859 (I-st Part)* 55

Reviews

Reports

New Books Receved by the Centre of Medical Documentation

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

М. Вангелович, К. Билеган — *Синтез некоторых третичных спиртов, обладающих возможным гипохолестеринемическим действием* 1

К. Константинеску, Роза Вейденфельд, Лиа Зоммер, Маргарета Радиан, Елена Кристя — *Действие некоторых растительных масел ин витро на время Говелля у больных гемофилией (предварительное сообщение)* . . 5

Л. Адам — *Полиэтиленгликолы в аптечной практике* 13

Е. Константинеску, Дойна Албулеску, Екатерина Никифореску, Мария Килимент, Стела Митя—*К вопросу установления соотношенийя между О-дигидрофеноловыми производными и летучими маслами в Lemium galeobdolon (L) Crantz и Folium menthae* 21

Р. Зитти, В. Калканди, Иозефина Калканди, Сильвия Мариетта Груя, Елена Иокимеску — *Исследование дикорастущей лекарственной флоры в районе Молдова-Ноуэ (Социалистическая Республика Румыния)* 29

Лукреция Истратеску-Гуци — *Определение аскорбиновой кислоты в присутствии солей железа* 35

Техника и рационализация труда

И. Попа-Зелетин, Мария Попеску — *Попытки замены атропина при лечении отравлений фосфорно-органическими производными* 39

Венера Зиелинский, И. Ионеску — *Опасность отравления ртутью при применении кремов, содержащих аммиачнодвухлористую ртуть* 47

Штефания Енаке, Т. Константинеску, Вера Гаменци — *К вопросу выделения активных компонентов из антиневралгических таблеток ,,S''* 51

Из истории аптечного дела

Ш. Гэмэнеску, Э. Мюллер — *Из истории учреждения аптек в г. Карансебеше до 1859 г. (часть I)* 55

Рецензии

Рефераты

Новые книги, поступившие в Библиотеку Бухарестского Центра медицинской документации

1967 APR 26

FARMACIA Nr. 1/1968

SUMAR

Lucrări originale, cercetări experimentale

Pag.

M. Vanghelovici, C. Bilegan — *Sinteza unor noi alcooli terțiari cu o eventuală acțiune hipocolesterolemiantă* 1

C. Constantinescu, Rosa Veidenfeld, Lia Sommer, Margareta Radian, Elena Cristea — *Acțiunea unor uleiuri vegetale* in vitro *asupra timpului Howel la hemofilici (Notă preliminară)* 5

L. Adám — *Polietilenglicolii în practica farmaceutică* 13

Eug. Constantinescu, Doina Albulescu, Ecaterina Nichiforescu, Maria Chiliment, Stela Mitea — *Contribuții la stabilirea corelației dintre derivații o-dihidrofenolici și uleiul volatil în* Lamium galeobdolon (L) Crantz *și* Folium menthae 21

R. Zitti, V. Calcandi, Iosefina Calcandi, Silvia-Marieta Gruia, Elena Ioachimescu — *Studiul florei medicinale spontane din Raionul Moldova Nouă* 29

Lucreția Istrătescu-Guți — *Determinarea acidului ascorbic în prezența sărurilor de fier* 35

Tehnică și raționalizarea muncii

I. Popa-Zeletin, Maria Popescu — *Încercări de înlocuire a atropinei în tratamentul intoxicațiilor cu compuși organofosforici (COF)* 39

Venera Zielinski, I. Ionescu — *Riscul de intoxicație cu mercur prin folosirea cremelor cu mercur biclorat amoniacal* 47

Ștefania Enache, T. Constantinescu, Vera Gamenți — *Contribuții la separarea componentelor active din antinevralgicele „S"* 51

Istoria farmaciei

Șt. Gămănescu, Ed. Müller — *Contribuții la istoria farmaciei în orașul Caransebeș, pînă în anul 1859 (Partea I)* 55

Recenzii

Referate

Cărți noi intrate în biblioteca C.D.M.

Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P., nr. 10/5685/1967.

I. P. „Informația" — c. 6138

41.500

Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

III. 13.

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacție: farm. ȘT. TAMAȘDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DAIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

2

FEBRUARIE 1968

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, raionul 16 Februarie, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice:
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:

— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:

— numele autorului;
— inițialele prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:

a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională,
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet. A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, București

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 2 FEBRUARIE 1968

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

Cedarea substanței active din comprimatele cu acțiune prelungită pe bază de matriță de polietilenă amil-sodiu

II. Cercetarea fenomenului de udare al comprimatelor de polietilenă amil-sodiu de către lichidele digestive artificiale

P. IONESCU-STOIAN, A. MOLDOVAN

Această notă face parte dintr-o serie de lucrări care își propun să aprofundeze unele aspecte legate de problema cedării substanțelor active din comprimatele cu acțiune prelungită pe bază de polietilenă amil-sodiu (AS); scopul acestor lucrări este de a contribui la stabilirea unei metodologii pentru controlul *in vitro* al acestui tip de comprimate.

După precizarea dinamicii de cedare *in vitro* a comprimatului și confirmarea acțiunii prelungite *in vivo*, controlul curent *in vitro*, practicat în laboratoarele uzinale și de control, asigură reproducerea șarjelor și calitatea produsului.

În literatură sînt descrise mai multe metode pentru controlul *in vitro* al comprimatelor cu acțiune prelungită. Căutînd să se apropie cît mai mult de condițiile fiziologice, toți autorii folosesc trei elemente comune: lichidele digestive artificiale, o mișcare normală, ce imită peristaltismul intestinal, și temperatura de 37° (1).

Redăm, în tabelul I, lichidele digestive artificiale utilizate de diverși autori.

Dinamica cedării comprimatelor se urmărește, în general, timp de 8 ore. Lichidele digestive artificiale sînt schimbate la intervale determinate, fie brusc, fie înlocuind treptat cîte 1/2 din volumul lor (metoda Half Change), aceasta din urmă ducînd la o variație gradată de pH.

Metodele, în general, sînt laborioase și nepractice pentru controlul curent al acestor produse.

Urmărind simplificarea metodei de control, îmbrățișăm ideea reținerii, din totalitatea elementelor ce urmăresc să redea condițiile fiziologice, numai acelora care influențează dinamica de cedare a tipului respectiv de comprimate.

În privința lichidelor digestive artificiale, la controlul comprimatelor realizate cu ajutorul schimbătorilor de ioni, lichidele vor trebui să conțină electroliții ce vor deplasa din rezinat substanța activă. În cazul retardării cu grăsimi variat digerabile, lichidele vor trebui să conțină enzimele digestive puse în condiții optime de pH.

Tabelul I

Conținutul ‰ al lichidelor digestive artificiale utilizate la controlul *in vitro* al comprimatelor cu acțiune prelungită

	Lichide gastrice				Lichide intestinale							
					Jejun		Ileon		Lichide intestinale unice			
HCl ml	6,9 conc.	20 dil.	80n/1	80n/1								
NaCl	14		2	2								
KCl	0,50											
$CaCl_2$ anh.	0,06											
Na_2HPO_4 anh.					2,84	2,84	8,05	8,05				
$Na\ H_2PO_4 2H_2O$					7,28	7,28	1,56	1,56				
NaH_2PO_4 anh.										6,8		
$NaHCO_3$									15		15	1,50
NaOH 0,2 n ml										190		
Pepsină	3,21	2,50		3,20								
Pancreatină						10		10	2,8	10	0,93	0,28
Bilă de bou						4		4				1
pH			1,2			6,5				7,5		
Bibliografie	(2)	(3)	(4)	(5)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(5)	(2)	(6)

În privința comprimatelor cu acțiune prelungită pe bază de polietilenă AS, realizate prin comprimare directă, colectivele respective (7, 8, 9, 10) au utilizat lichidele eluante, indicate în tabelul II.

Tabelul II

Lichidele eluante utilizate la controlul *in vitro* al unor comprimate cu matriță de polietilenă AS

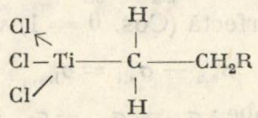
Acid ascorbic	Lichide gastrointestinale (USP)
Cicloserină	Lichide gastrointestinale (USP)
Fenoximetil penicilină	Lichide gastrointestinale (USP)
Cloramfenicol	Lichide gastrointestinale (USP)
Anapetol	Lichide gastrointestinale (USP)
Codenal	Lichide gastrointestinale (USP)
Bergofen	HCl 0,01 n

Pe baza unor date experimentale privind dinamica de cedare a acestor comprimate, unii autori au emis ipoteza că cedarea nu ar fi sensibil influențată de natura lichidelor eluante.

În această lucrare ne propunem să analizăm și să aprofundăm tocmai unele aspecte legate de această problemă.

În cîteva articole referitoare la acest tip de comprimate se menționează că polietilena AS este inertă chimic și hidrofobă.

S-a arătat, într-o lucrare anterioară (11), că deși inertă chimic, în cadrul moleculei de polietilenă AS, este posibil un fenomen de inducție moleculară care conferă reactivitate grupării triclor-titan și celor doi hidrogeni din gruparea metilenică alăturată :



Prin crearea, în acest fel, la nivelul particulei, a unui cîmp de forțe nesatisfăcute, polietilena AS poate adsorbi unele substanțe chimice, ca, de exemplu, albastrul de metilen, cu care formează cvasicombinații chimice (11).

În privința componentelor diferitelor lichide digestive artificiale (tabelul I), electroliți și enzime, nu sînt de prevăzut reacții chimice cu polietilena AS. De asemenea, nu este posibilă producerea de cvasicombinații cu pepsina sau componentele pancreatinei (tripsina, chimotripsina, amilaza, lipaza etc.).

Dintre componentele lichidelor digestive ne-a atras atenția, însă, bila, care, fiind un tensioactiv, poate îmbunătăți cedarea la nivelul polietilenă-substanță activă, favorizînd dizolvarea și, respectiv, cedarea substanței active din comprimat. A apărut, astfel, necesitatea studierii fenomenului de udare polietilenă-apă și felul în care el variază în funcție de componentele lichidelor gastro-intestinale artificiale.

În privința fenomenului de udare este important unghiul θ, unghiul de racord sau de margina, pe care îl formează tangenta într-unul dintre punctele de contact al celor două suprafețe lichid-solid. Unghiul de racord este o caracteristică a fiecărui sistem interfacial lichid-solid ; el constituie caracteristica principală a fenomenului de udare și poate servi ca măsură a udării. Valoarea lui (grade sexagesimale) poate fi cuprinsă între 0 și 180°. În practică se utilizează și Cos θ, a cărei valoare poate varia între +1 și —1.

Fenomenul de udare poate lua cele șase aspecte înfățișate în fig. 1, care redă în secțiune conturul picăturii de lichid aplicat pe suprafața solidă.

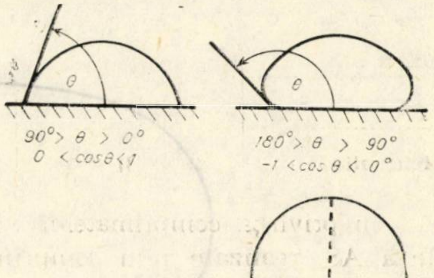


Fig. 1

Cazurile a) și b) sînt cele mai generale ; c) și d) sînt cazuri limită, iar e) reprezintă situația de inflexiune.

Revenind la cele două situații generale trebuie menționat faptul că valoarea unghiului de racord este determinată de echilibrarea celor trei tensiuni superficiale ce acționează la limita de contact a celor 3 faze : tensiunea superficială solid-aer ($\sigma_{s,a}$), lichid-aer ($\sigma_{l,a}$) și solid-lichid ($\sigma_{s,l}$).

Pentru lichidele liofile: $\sigma_{s,a} = \sigma_{s,l} + \sigma_{l,a}$. cos. θ ; cos. $\theta = \frac{\sigma_{s,a} - \sigma_{s,l}}{\sigma_{l,a}}$ (II), (fig. 2).

Pentru acest caz O $<$ Cos. $\theta < 1$, deci numărătorul va trebui să fie mai mic decît numitorul, iar $\sigma_{s,a} > \sigma_{s,l}$.

Condiția de etalare perfectă (Cos. $\theta = 1$) va fi :

$$\sigma_{s,a} - \sigma_{s,l} = \sigma_{l,a}.$$

Pentru lichidele liofobe : $\sigma_{s,l} = \sigma_{s,a} + \sigma_{l,a} \cdot \cos. (\pi - \theta)$; $\sigma_{s,l} = \sigma_{s,a} - \sigma_{l,a} \cdot \cos. \theta$; $\sigma_{l,a} \cdot \cos. \theta = \sigma_{,a} - \sigma_{s,l}$; cos. $\theta = \frac{\sigma_{s,a} - \sigma_{s,l}}{\sigma_{l,a}}$ (II) ; (fig. 3).

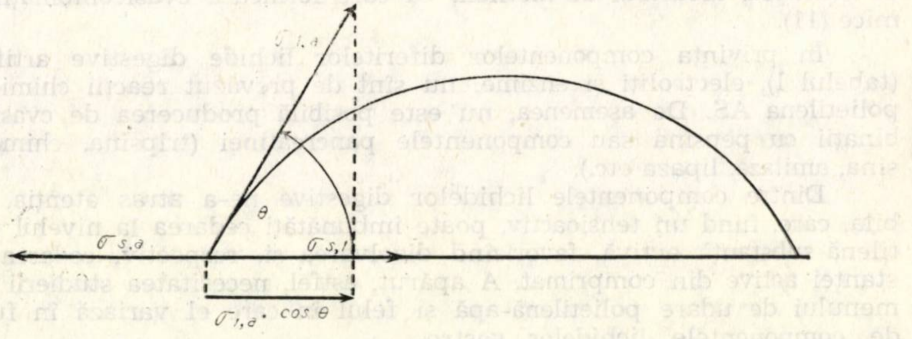


Fig. 2

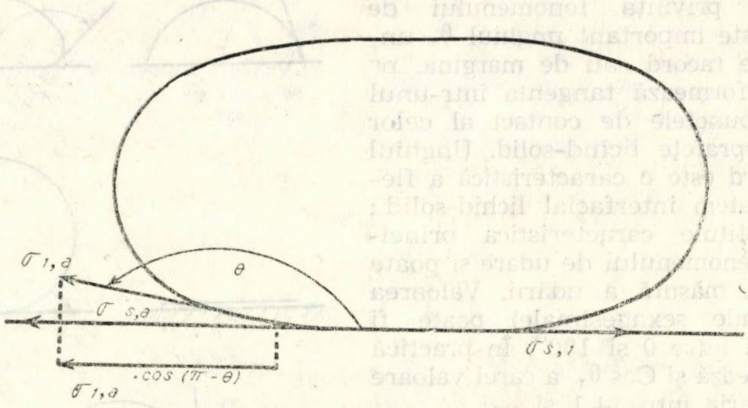


Fig. 3

Pentru lichidele liofobe $-1 <$ Cos. $\theta <$ O. Numărătorul va fi, deci, negativ și, de asemenea, mai mic ca valoare absolută decît numitorul. Tensiunea superficială solid-lichid va fi mai mare decît cea solid-aer.

Din relaţia I, valabilă după cum se vede pentru ambele cazuri, se observă că valoarea lui Cos. θ, respectiv udarea solidului, variază cu tensiunea superficială la interfaţa solid-lichid şi mai ales cu tensiunea superficială a lichidului, a cărei valoare micşorîndu-se determină o creştere a lui Cos. θ ($-1 < \text{Cos. } \theta < 1$), respectiv o descreştere a unghiului de racord şi, în consecinţă, o îmbunătăţire a liofiliei.

Astfel, pentru verificarea ipotezei că bila ar fi singura componentă a lichidelor digestive care favorizează udarea polietilenei, am determinat tensiunea superficială a soluţiilor apoase conţinînd cîte unul sau două din componentele lichidelor digestive, cît şi a acestora ca atare.

S-a folosit metoda stalagmometrică care permite determinarea tensiunii superficiale a unui lichid în raport cu tensiunea superficială a altui lichid luat ca etalon, în cazul nostru apa, a cărei tensiune la 20° este 72,75 dyne/cm^{-1}.

Determinarea se bazează pe relaţia :

$$\frac{\sigma}{\sigma_1} = \frac{d}{d_i} \frac{n_i}{n}, \text{ de unde}$$

$$\sigma = \sigma_1 \frac{d}{d_i} \frac{n_i}{n}$$

σ = tensiunea lichidului ;
σ_1 = tensiunea apei ;
d = densitatea lichidului ;
d_i = densitatea apei ;
n_i = numărul de picături pentru apă ;
n = numărul de picături pentru soluţie.

Lucrînd la 20° şi folosind un stalagmometru Traube a cărui capilar de scurgere formează 48,80 picături de apă la 20°, relaţia de mai sus devine :

$$\sigma = 72{,}75 \cdot \frac{d \; 48{,}80}{1 \; n} = \text{dyne} \cdot \text{cm}^{-1}$$

Rezultatele sînt redate în tabelul III.

Tabelul III

Tensiunea superficială a soluţiilor principalelor componente şi a lichidelor digestive ca atare

Nr. crt.	Conţinutul soluţiei (%)	= dyne. cm^{-1}
1	NaCl 2 g	73,14
2	HCl conc. 1,4 ml	73,68
3	NaCl 2 g ; HCl conc. 1,4 ml	72,94
4	Na_2HPO_4 2,84 g ; NaH_2PO_4 7,28 g	72,88
5	Na_2HPO_4 8,05 g ; NaH_2PO_4 1,56 g	73,39
6	$NaHCO_3$ 15 g	74,34
7	Pepsină 3,20 g	73,62
8	Pancreatină 10 g	72,18
9	Bilă de bou 4 g	49,28
10	NaCl 2 g ; HCl conc. 1,4 ml ; pepsină 3,20 g	73,55
11	Pepsină 2,50 g ; HCl dil. 20 ml	73,72
12	Na_2HPO_4 2,84 g ; NaH_2PO_4 7,28 g ; pancreatină 10 g	71,54
13	Pancreatină 2,80 g ; $NaHCO_3$ 15 g	72,89
14	NaH_2PO_4 6,8 g ; NaOH 0,2 n 190 ml ; pancreatină 10 g	71,25
15	Na_2HPO_4 8,05g ; NaH_2PO_4 1,56 g ; pancreatină 10 g ; bilă 4 g	51,28
16	Apă	72,75

Valorile obținute se încadrează în indicațiile generale menționate în literatură, în sensul că electroliții determină, de cele mai multe ori, o creștere a tensiunii superficiale a apei, coloizii nu modifică tensiunea superficială, proteinele o coboară ușor, iar tensioactivele o scad puternic.

Această comportare este explicată de teoria lui Gibbs, referitoare la adsorbția în lichide : substanțele ce se adsorb la suprafața lichidului (cele ce prezintă o adsorbție pozitivă) determină o scădere a tensiunii superficiale, în timp ce substanțele ce nu se adsorb (adsorbție negativă) nu modifică sau determină chiar o creștere a tensiunii superficiale.

După cum reiese din tabelul III, în cazul tensiunii superficiale a soluțiilor de electroliți și enzime, tensiunea superficială oscilează în jurul a 73 dyne · cm^{-1}, tensiunea superficială a apei.

Soluțiile conținînd bilă 0,40%, prezintă o tensiune superficială mult coborîtă în raport cu a apei (49 dyne . cm^{-1}). Lichidul intestinal artificial, care, pe lîngă bilă, mai conține pancreatină și tamponul fosfat, componente cu adsorbție negativă, prezintă o tensiune superficială, de asemenea scăzută (51 dyne . cm^{-1}). Reiese că, acesta este singurul lichid digestiv artificial din cele citate, care ar favoriza udarea polietilenei.

Această concluzie a fost confirmată experimental, cercetînd fenomenul de udare al polietilenei de către soluțiile apoase a căror tensiune superficială a fost determinată mai sus.

S-a folosit metoda picăturii de lichid aplicată pe suprafața solidului. Picătura își modifică forma în funcție de adeziunea ei la suprafața lichidului, aceasta depinzînd de raportul dintre intensitatea forțelor de atracție a moleculelor fiecărei faze (coeziune) și intensitatea forțelor de atracție dintre moleculele celor două faze aflate în contact (adeziune).

Se aplică picături mici și egale ca volum. Unghiul de racord se determină geometric.

Calculul va fi diferit pentru cele două cazuri generale :

a) Dacă lichidul este liofil (fig. 4), din triunghiul ce se formează se deduce :

$$\text{I)}\ \operatorname{tg}\theta = \frac{r}{R-h}$$

$$\text{II)}\ R^2 = r^2 + (R-h)^2$$

$$R - h = \frac{r}{\operatorname{tg}\theta}$$

$$R = \frac{r^2 + h^2}{2h}$$

$$R - h = \frac{r^2 + h^2}{2h} - h$$

$$R - h = \frac{r^2 + h^2 - 2h^2}{2h}$$

$$R - h = \frac{r^2 - h^2}{2h}$$

$$\frac{r}{\operatorname{tg}\theta} = \frac{r^2 - h^2}{2h}$$

$$\text{III)}\ \operatorname{tg}\theta = \frac{2rh}{r^2 - h^2}$$

b) Cînd lichidul este liofob (fig. 5) se poate scrie că :

$$\alpha = \pi - \theta$$

iar din triunghiul format

$$\text{IV)}\quad \operatorname{tg}\alpha = \frac{x}{h - r}$$

$$\text{V)}\quad x^2 = r^2 - (h - r)^2$$

$$x = (-\operatorname{tg}\theta)(h - r)$$

$$x = \operatorname{tg}\theta\,(r - h)$$

înlocuind în II

$$(\operatorname{tg}\theta)^2\,(r - h)^2 = r^2 - (h - r)^2$$

$$\operatorname{tg}\theta = \sqrt{\frac{r^2 - h^2 + 2\,rh - r^2}{r - h}}$$

$$\text{VI)}\quad \operatorname{tg}\theta = \sqrt{\frac{2\,hr - h^2}{r - h}}$$

Relaţiile III şi VI permit calcularea unghiului de racord, măsurînd înălţimea picăturii şi baza acesteia.

Nu se obţin valorile absolute ale unghiurilor de racord, acestea fiind determinate doar prin aplicarea lichidului pe suprafeţe ideale, perfect netede. Suprafeţele reale prezintă rugozităţi, pori microscopici, fisuri şi crevase capilare, astfel încît, practic, se obţin valorile relative ale unghiurilor de racord, funcţie de condiţiile geometrice ale rugozităţilor.

Pentru acelaşi motiv conturul picăturii ajunge la echilibru după 1—3 minute, unghiul de racord modificîndu-se după parcurgerea histerezei de umectare, înaintarea şi retractarea lichidului *(advancing and receding angle)*.

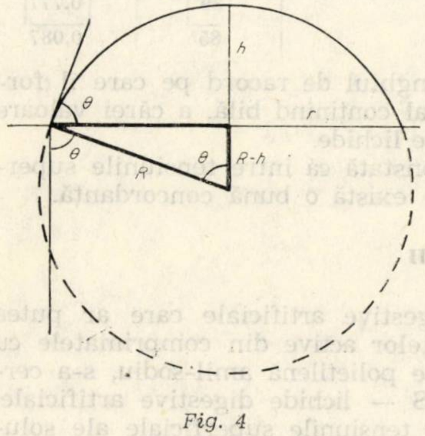


Fig. 4

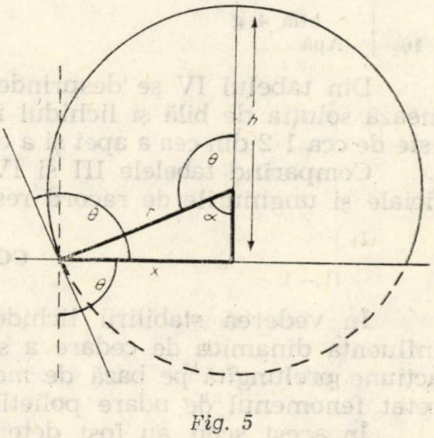


Fig. 5

S-au determinat unghiurile de racord folosind următoarea tehnică:

— S-au realizat comprimate cu suprafeţe plan paralele, comprimînd pulberea de polietilenă AS la presiunea maximă a maşinii Erweka;

— după îndepărtarea pulberilor de pe suprafaţa comprimatelor, s-au aplicat soluţiile de cercetare în picături de 0,005 ml;

— după 3 minute s-au măsurat înălţimea şi baza picăturilor folosind un microscop adaptat.

Rezultatele sînt înscrise în tabelul IV.

Din analiza rezultatelor obţinute, se constată că în toate cazurile cercetate, atît ale apei, cît şi al celorlalte soluţii, ne-am aflat în situaţia $90^\circ > \theta > 0^\circ$, respectiv $0 < \cos.\ \theta < 1$, cadranul I al cercului trigonometric, adică polietilena AS s-a dovedit a fi hidrofilă. Udarea, însă, se face în afara soluţiilor conţinînd bilă, sub un unghi ascuţit, apropiat de 90°. Este vorba de o hidrofilie la limita inferioară, apropiată de cazul situaţiei de inflexiune. Menţionăm că unghiul de racord parafină-apă este de 105°.

Tabelul IV

Unghiul de racord şi cosinusul respectiv pentru polietilena AS — lichidele cercetate

Nr. crt.	Conţinutul soluţiei (‰)	θ	Cos. θ
1	NaCl 2 g	79°	0,191
2	HCl conc. 1,4 ml	77°	0,225
3	NaCl 2 g ; HCl conc. 1,4 ml	76°	0,242
4	Na_2HPO_4 2,84 g ; NaH_2PO_4, 7,28 g	79°	0,191
5	Na_2HPO_4 8,05 g ; NaH_2PO_4 1,56 g	78°	0,208
6	$NaHCO_3$ 15 g	77°	0,225
7	Pepsină 3,20 g	82°	0,140
8	Pancreatină 10 g	81°	0,156
9	Bilă de bou 4 g	36°	0,809
10	NaCl 2 g ; HCl conc. 1,4 ml ; pepsină 3,20 g	82°	0,140
11	Pepsină 2,50 g ; HCl dil. 20 ml	76°	0,242
12	Na_2HPO_4 2,84 g ; Na_2HPO_4 7,28 g ; pancreatină 10 g	81°	0,156
13	Pancreatină 2,80 g ; $NaHCO_3$ 15 g	77°	0,225
14	NaH_2PO_4 6,8 g ; NaOH 0,2 n 190 ml ; pancreatină 10 g	81°	0,156
15	Na_2 HPO_4 8,05 ; NaH_2PO_4 1,56 g ; pancreatină 10 g, bilă 4 g	39°	0,777
16	Apă	85°	0,087

Din tabelul IV se desprinde net unghiul de racord pe care îl formează soluţia de bilă şi lichidul intestinal conţinînd bilă, a cărei valoare este de cca 1/2 din cea a apei şi a celorlalte lichide.

Comparînd tabelele III şi IV, se constată că între tensiunile superficiale şi unghiurile de racord respective există o bună concordanţă.

CONCLUZII

În vederea stabilirii lichidelor digestive artificiale care ar putea influenţa dinamica de cedare a substanţelor active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă de polietilenă amil-sodiu, s-a cercetat fenomenul de udare polietilenă AS — lichide digestive artificiale.

În acest scop, au fost determinate tensiunile superficiale ale soluţiilor respective şi unghiul de racord pe care acestea îl formează cu polietilenă AS.

S-a constatat :

1. Polietilena AS pulbere, comprimată la limita superioară de presiune a maşinii Erweka este hidrofilă ($90^\circ > \theta > 0^\circ$; $0 < \cos.\ \theta < 1$) ; hidrofilia sa, însă $\theta = 85^\circ$ Cos. $\theta = 0{,}087$, este la limita inferioară, apropiată de situaţia de inflexiune.

2. Tensiunile superficiale ale soluţiilor digestive care nu conţin bilă şi unghiurile de racord respective sînt apropiate de tensiunea superficială a apei şi de unghiul de racord polietilenă AS-apă.

3. Soluţia apoasă, precum şi lichidul intestinal artificial conţinînd bilă, prezintă o tensiune superficială scăzută, 49,28 şi respectiv 51,28 dyne . cm^{-1}, faţă de tensiunea superficială a apei : 72,75 dyne . cm^{-1} ; valoarea unghiurilor de racord este, de asemenea, scăzută (36° şi 39°), faţă de 85° unghiul de racord polietilenă AS-apă.

4. Pare foarte probabil că bila este singurul component al lichidelor digestive care, atît *in vitro*, cît şi *in vivo* ar influenţa cedarea din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de polietilenă AS.

BIBLIOGRAFIE

1. DOMINICI A., MAECONI M. — *Boll. Chim. Farmac.*, 1965, nr. 10, p. 648.
2. COOPER I. — *Drug. and cosm. Ind.*, 1957, vol. 81, p. 332.
3. * * * — Farmacopeea Română ed. a VIII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
4. MÜNZEL K., BÜCHI I., SCHULTZ O. E. — Galenisches praktikum, Stuttgart, 1959.
5. * * * — Farmacopeea Statelor Unite, ed. a XVII-a, New York, 1965.
6. BLYTHE I. — *Drug Standard*, 1958, vol. 26, nr. 1.
7. P. IONESCU-STOIAN, FLOREA VIORICA, AITEANU ELENA, MEDIANU MARIA, MOLDOVAN A., BONCIOCAT N., BOGDAN CORNELIA — Congresul F.I.P., Praga, 1965.
8. BAN PETRA, ANDREI I., FLOREA VIORICA, BOGDAN CORNELIA — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 5, p. 283.
9. IONESCU-STOIAN P., FLOREA VIORICA, MEDIANU MARIA, AITEANU VIORICA, MOLDOVAN A., BOGDAN CORNELIA — Comunicare prezentată la Cercul de referate, I.C.S.M.C.F., decembrie, 1965.
10. IONESCU-STOIAN P., PAZARINA VERA, GEORGESCU ELENA, FLOREA VIORICA, BOGDAN CORNELIA — Comunicare prezentată la Cercul de referate al Facultăţii de farmacie, februarie, 1966.
11. MOLDOVAN A. — Comunicare prezentată la Cercul de referate I.C.S.M.C.F., octombrie 1966.
12. ŢILENSCHI S. — Chimie coloidală, Ed. tehnică, Bucureşti, 1964.
13. KELMER I. — Chimie fizică şi coloidală, Ed. didactică, Bucureşti, 1965.
14. PUTILOVA I. N. — Lucrări de chimie coloidală, Ed. tehnică, Bucureşti, 1954.
15. ERDELY-GRÜZ I., SCHWAY G. — Chimie fizică teoretică, vol. I, Ed. tehnică, Bucureşti, 1967.

Articol intrat în redacţie la 3.X.1967.

Indicele de clasificare : 615.73—011

RESUMÉ

P. Ionesco-Stoian, A. Moldovan — LA LIBÉRATION DE LA SUBSTANCE ACTIVE DES COMPRIMÉS À ACTION PROLONGÉE SUR BASE DE MATRICE DE POLYÉTHYLÈNE-AMYL-SODIUM. II. RECHERCHES DU PHÉNOMÈNE D'HUMECTATION DES COMPRIMÉS DE POLYÉTHYLÈNE AMYL-SODIUM PAR LES LIQUIDES DIGESTIFS ARTIFICIELS

On a étudié le phénomène d'humectation du polyéthylène amyl-sodium (brevet roumain) qui a eté utilisé comme matrice inerte pour les comprimés à action prolongée, à l'égard de différents liquides digestifs artificiels. On a déterminé de cette manière les ténsions superficielles et les angles respectifs de raccord.

La solution aqueuse de bile et le liquide intestinal contenant de la bile présentent une tension superficielle réduite : 49,28, respectivement 51,28 dynes. cm^{-1} par rapport à la tension superficielle de l'eau qui est de 72,75 dynes. cm^{-1}. Les angles de raccord du polyéthylène amyl-sodium par rapport à l'eau, à la solution aqueuse de bile et au liquide intestinal artificiel contenant de la bile, ont été de 35°, 36°, et respectivement 39°.

Les auteurs estiment que la bile parait être l'unique composante des liquides digestifs, qui influence la libération de la substance active des comprimés à action prolongée sur base de matrice de polyéthylène amyl-sodium.

ZUSAMMENFASSUNG

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — ABGABE DES WIRKSTOFFES AUS DEN TABLETTEN MIT LANGZEITWIRKUNG AUF GRUNDLAGE EINER AMYLNATRIUM-POLYÄTHYLENMATRIZE. II. ERFORSCHUNG DES PHÄNOMENS DER BENETZUNG DER AMYLNATRIUM-POLYÄTHYLENTABLETTEN DURCH KÜNSTLICHE VERDAUUNGSSÄFTE

Es wurde das Phänomen der Benetzung von Amylnatrium-Polyäthylen (rumänisches Patent) erforscht. Letzteres wurde als inerte Matrize für Tabletten mit Langzeitwirkung in Gegenwert verschiedener künstlicher Verdauungssäfte verwendet. Auf diese Weise wurden die Oberflächenspannung und die entsprechenden Auschlusswinkel bestimmt.

Wässerige Gallenlösung und Darmsaft mit Gallengehalt besitzen eine herabgesetzte Oberflächenspannung, nämlich 49,28 bzw. 51,28 dyne. cm^{-1} gegenüber 72,75 dyne. cm^{-1} Oberflächenspannung des Wassers. Die Anschlusswinkel von Amylnatrium-Polyäthylen gegenüber Wasser, wässeriger Gallenlösung und künstlichem Darmsaft waren 35°. 36° bzw. 39°.

Verff. meinen, die Galle sei der einzige Bestandteil der Verdaungssäfte, die die Abgabe des Wirkstoffes aus den Tabletten mit Langzeitwirkung auf Grundlage von Amylnatrium-Polyäthylenmatrize beeinflussen.

SUMMARY

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — THE TRANSFER OF ACTIVE SUBSTANCES FROM LONG-ACTION PILLS BASED ON AMYL-SODIUM POLYETHYLENE TEMPLATES. II. STUDY OF THE „WETTING PHENOMENON" OF AMYL-SODIUM POLYAETHYLEN PILLS BY ARTIFICIAL DIGESTIVE FLUIDS

The „wetting phenomenon" of amyl-sodium polyaethylene (a romanian patent) was investigated. This was employed as inert template for long-acting pills towards various artificial digestive fluids.

Thus were determined the superficial tensions and the respective connection angles.

The aqueous bile solution and the bile-containnig intestinal fluid have a low superficial tension : 49.28 and respectively 51.28 dyne/sq. cm^{-1} as compared to superficial tension of water (that is of 72.75 dyne/sq. cm^{-1}).

Connection angles of amyl-sodium polyaethylene with water, with the aqueous solution of bile and with the artificial. bile containing, intestinal fluid, were respectively of 35°, 36° and 39°.

The authors believe that bile seems to be the only component of digestive fluids that influences the transfer of active substances from long-action pills based on amyl-sodium polyaethylene templates.

РЕЗЮМЕ

П. Ионеску-Стоян, А. Молдован — УТЕРЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО НАЧАЛА ТАБЛЕТКАМИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ С ОСНОВНЫМ ВЕЩЕСТВОМ, СОСТОЯЩИМ ИЗ АМИЛНАТРИЕВОГО ПОЛИЭТИЛЕНА. СООБЩЕНИЕ 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ЯВЛЕНИЯ СМАЧИВАНИЯ ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ АМИЛНАТРИЕВЫХ ТАБЛЕТОК ИСКУССТВЕННЫМИ ПЕРЕВАРИВАЮЩИМИ ЖИДКОСТЯМИ

Авторы исследовали действие смачивания амилнатриевого полиэтилена (румынский бревет). Амилнатриевый полиэтилен был использован как инертная масса для приготовления таблеток, обладающих пролонгированным действием в отношении различных искусственных переваривающих жидкостей. Этим путем определялись поверхностное натяжение и соответствующие углы сопряжения.

Водный раствор желчи и содержащий желчь кишечный сок обладают сниженным поверхностным натяжением: 49,28 и соответственно — 51,28 дин. cm^{-1} по сравнению с поверхностным натяжением воды, равным 72,75 дин. cm^{-1}. Углы сопряжения амилнатриевого полиэтилена в отношении воды, в отношении водного раствора желчи и содержащей желчь искусственной кишечной жидкости оказались равными 85°, 36° и соответственно 39°.

Авторы полагают, что желчь является единственным компонентом переваривающих жидкостей, влияющим на утрату действующих начал, содержащихся в таблетках пролонгированного действия, приготовленных на массе, состоящей из амилнатриевого полиэтилена.

Cedarea *in vitro* a substanţei active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de polietilenă amil-sodiu

III. Dinamica de cedare a unor comprimate — modele experimentale —, în funcţie de pH, de conţinutul şi temperatura lichidelor eluante

P. IONESCU-STOIAN, A. MOLDOVAN

Într-o notă anterioară (1), efectuîndu-se un studiu comparativ asupra componentelor diferitelor lichide digestive artificiale, citate în literatură şi folosite pentru controlul *in vitro* al comprimatelor cu acţiune prelungită, s-a emis ipoteza că dinamica de cedare a substanţelor active din comprimatele pe bază de matriţă de polietilenă AS nu este influenţată de electroliţii şi enzimele respective. În sprijinul acestei idei, se arăta că între polietilena AS şi componentele lichidelor digestive artificiale nu se pot produce reacţii chimice, iar adsorbirea eventuală a unor cantităţi mici de enzime nu poate influenţa dinamica de cedare. Aceasta nu ar putea fi influenţată decît de acele componente ale lichidelor digestive care ar îmbunătăţi udarea polietilenei. Un astfel de element s-a dovedit a fi bila.

Într-adevăr, determinînd enzimele superficiale ale soluţiilor ce conţin componentele lichidelor digestive, s-a constatat că bila coboară tensiunea superficială la 49 dyne . cm^{-1} faţă de 72—73 dyne . cm^{-1}, cît măsoară celelalte soluţii, iar micşorarea valorii unghiului de racord la 36° faţă de 76—85° confirmă creşterea hidrofiliei polietilenei AS la contactul cu soluţia de bilă. În lucrare se ajungea la concluzia că dacă controlul *in vitro* al comprimatelor cu acţiune prelungită pe bază de polietilenă AS verifică această ipoteză, lichidele gastrointestinale complexe şi cu pH diferit folosite de metoda „half change" şi variantele acesteia pot fi înlocuite cu apă pentru primele 2—3 ore şi apoi, pentru ultimele 6—5 ore, cu o soluţie apoasă de bilă 0,40%. Aceste lichide ar putea fi întrebuinţate pentru controlul cedării comprimatelor ce nu conţin substanţe active sau excipienţi care reacţionează cu componentele lichidelor digestive.

Lucrarea de faţă îşi propune să urmărească dinamica de cedare a 3 comprimate cu acţiune prelungită — modele experimentale — pe

bază de matriță de polietilenă AS, în 6 lichide eluante, dintre care unul o soluție de bilă 0,40‰.

Pentru unul dintre modele (comprimatele de acid ascorbic) se urmărește dinamica de cedare și la 24°, cu scopul de a stabili o corelație pentru 37° și, eventual, de a propune, ca o simplificare, efectuarea controlului curent la temperatura camerei.

S-au folosit trei tipuri de comprimate a căror formulă și condiții de comprimare au fost următoarele :

Comprimate de acid ascorbic :

acid ascorbic	200 mg ;
polietilenă AS	150 mg.

Raportul volum/presiune = 9,0/7,1 ; rezistență mecanică = = 5,00—5,50 kg (Erweka).

Comprimate de cicloserină :

cicloserină	250 mg ;
polietilenă AS	200 mg.

Raportul volum/presiune = 16/10 ; rezistență mecanică = = 6,0—6,5 kg (Erweka).

Comprimate de cloramfenicol :

cloramfenicol	300 mg
polietilenă AS	40 mg
sulfat de sodiu	120 mg
lauril sulfat de sodiu	25 mg

Raportul volum/presiune = 7,2/4,2 ; rezistența mecanică = 1,75—2,25 kg (Erweka).

S-a urmărit dinamica de cedare în următoarele lichide eluante :

— lichid gastric USP fără pepsină
— (HCl n/1 80 ml. : NaCl 2 g, apă la 1 000 ml) ;
— lichid gastric USP (cu pepsină 3,20 g) ;
— lichid intestinal USP — fără pancreatină (NaH_2PO_4 6,8 ; NaOH 2 n — 190 ml, apă la 1 000 ml) ;
— lichid intestinal USP (cu pancreatină 10 g) ;
— apă ;
— soluție bilă 4‰.

Temperatura de lucru a fost de 37°, iar mișcarea normată a fost realizată cu aparatul Erweka pentru dezagregare, căruia i s-a adus o modificare la suportul pentru comprimate. S-a folosit raportul 6 comprimate la 1 000 ml soluție eluantă, fără schimbarea lichidului. S-a determinat, din oră în oră, substanța activă rămasă pe comprimat. Rezultatele exprimate procentual în substanță cedată sînt redate în tabelul I.

Reprezentate grafic în coordonate normale, valorile indică o curbă cu saturație (care crește asimtotic la o paralelă cu abscisa), fenomenul poate fi considerat un proces de ordinul I, care, matematic, se exprimă prin funcția exponențială (2) :

$$C_t = C_o \cdot e^{-Kt}$$

în care :

C_t = concentrația la un moment dat ;
C_o = concentrația inițială ;
e = 2,718 . . . . (număr transcendent) ;
K = constantă de viteză ;
t = timpul.

În coordonate semilogaritmice, valorile determinărilor reprezentînd procentual cantitățile de substanță activă rămasă pe comprimat, trebuie să se situeze pe o dreaptă. Comparînd graficele semilogaritmice, se observă că, în afara comprimatelor de cloramfenicol, a căror dinamică de cedare decurge pe întreg intervalul după un proces de ordinul I, cedarea comprimatelor de acid ascorbic și cicloserină ascultă de această lege doar în primele 6 și respectiv 5 ore. Dată fiind complexitatea formulei

Tabelul I

Substanță activă cedată pe comprimat

Comprimat pentru	Lichide eluante	mg (%) cedate/comprimat/oră							
		1-a	2-a	3-a	4-a	5-a	6-a	7-a	8-a
Acid ascorbic	Gastric U S P fără pepsină	39,72	50,76	62,11	69,67	78,04	85,66	91,65	96,65
	Gastric U S P	40,25	51,56	61,70	64,73	76,01	82,84	90,12	95,30
	Intestinal U S P fără pancreatină	43,20	56,55	64,32	74,20	78,85	86,70	93,64	98,26
	Intestinal U S P	39,15	53,34	62,82	71,47	77,96	85,05	92,22	96,11
	Apa	40,60	54,35	64,50	73,33	79,44	87,31	93,32	97,72
	Soluție bilă 0,40 %	46,90	59,50	68,85	76,12	86,71	92,94	96,06	—
Cicloserină	Gastric U S P fără pepsină	49,80	68,90	78,50	85,10	91,80	96,80	—	—
	Gastric U S P	48,50	68,10	79,87	85,70	92,50	97,00	—	—
	Intestinal U S P fără pancreatină	48,20	67,00	75,30	84,10	91,60	97,20	—	—
	Intestinal U S P	46,80	66,90	78,30	84,70	90,20	96,40	—	—
	Apa	46,90	66,70	77,30	84,80	92,50	97,40	—	—
	Soluție bilă 0,40 %	51,20	73,20	81,60	89,20	97,80	—	—	—
Cloramfenicol	Gastric U S P fără pepsină	19,67	31,33	40,33	50,20	57,66	64,33	68,50	71,10
	Gastric U S P	18,00	28,80	38,33	46,50	56,10	61,00	64,87	68,33
	Intestinal U S P fără pancreatină	19,33	31,10	41,02	50,00	56,50	64,33	68,57	69,80
	Intestinal U S P	17,30	28,45	39,10	48,10	66,00	61,30	64,38	68,77
	Apa	19,52	32,67	39,33	51,66	56,33	63,50	67,33	72,67
	Soluție bilă 0,40 %	19,10	29,90	38,85	49,80	56,45	63,20	66,50	69,20

comprimatelor de cloramfenicol este greu de afirmat că această abatere s-ar datori diferențelor de solubilitate a substanțelor active.

Din punct de vedere practic, cedarea mai rapidă pentru comprimatele de acid ascorbic și cicloserină, decît cea admisă de relația proceselor de ordinul I, este avantajoasă, întrucît ea se produce în ultimele ore, cînd cantitățile de substanțe active cedate normal sînt mici. De asemenea, toate avantajele în privința controlului acestor comprimate, ce decurg din precizarea procesului de cedare ca fiind de ordinul I, pot fi utilizate cu condiția ca ele să fie aplicate la intervalul unde cedarea se face după ordinul I, adică unde reprezentate semilogaritmic valorile se situează aproximativ pe o dreaptă.

Astfel este utilă determinarea ecuației dreptei de regresie ce descrie dinamica de cedare a unui anumit tip de comprimat și folosirea ei în controlul produsului respectiv, prin determinarea ulterioară numai a două puncte ale dreptei, respectiv determinarea cedării numai la două intervale de timp.

De asemenea, considerăm, poate mai utilă chiar, caracterizarea comprimatului prin timpul său de înjumătățire.

Bazîndu-ne pe aceste posibilități de a estima cantitativ procesul de cedare, ne-am propus să comparăm, pentru fiecare din cele trei modele experimentale, dinamica de cedare în cele șase medii de eluție.

S-au calculat ecuațiile dreptelor de regresie pentru intervalele de timp în care cedarea se face după un proces de ordinul I (6 ore pentru acidul ascorbic, 5 ore pentru cicloserină și 8 ore pentru cloramfenicol).

Ecuația dreptei de regresie se obține prin linearizarea exponențialei

$$C_t = C_o \cdot e^{-Kt},$$

care logaritmată devine

$$\log C_t = \log C_o - \frac{K}{2,303} \cdot t$$

Notînd

$$\log C_t = Y$$

$$\log C_o = a$$

$$-\frac{K}{2,303} = b$$

funcția exponențială devine $Y = a + bt$.

Ea constituie ecuația dreptei de regresie și indică o dependență liniară între cele două variabile. Reprezentînd pe ordonata logaritmică substanța activă rămasă în comprimat în procente, iar pe abscisa normală timpul, se obține o dreaptă.

Redăm, mai jos, pentru comprimatele de acid ascorbic eluate în lichid gastric USP fără pepsină, modul de calcul pentru obținerea ecuației dreptei de regresie respective :

t	$X = \log C_t$	Yt	t^2
1	1,780	1,780	1
2	1,692	3,384	4
3	1,578	4,734	9
4	1,482	5,928	16
5	1,341	6,705	25
6	1,156	6,936	36
21	9,029	29,467	91

$$t_0 = \frac{t}{N} = \frac{21}{6} = 3,5$$

$$Y_0 = \frac{Y}{N} = \frac{9,029}{6} = 1,505$$

$$[t^2] = (t^2) - \frac{2\,(t)}{N} = 91 - \frac{21^2}{9} = 17,5$$

$$[tY] = (tY) - \frac{(t)\cdot(Y)}{N} = 29,467 - \frac{21 \cdot 9\,029}{6} = -2,134$$

$$b = \frac{[tY]}{[t^2]} = \frac{2,134}{17,5} = -0,122$$

$$Y = -0,122\ (t - 3,5) + 1,505$$

$$Y = -0,122\ t + 1,392$$

Celelalte ecuații ale dreptelor de regresie au fost calculate în mod asemănător. Redăm rezultatele în tabelul II, coloana a 4-a.

Cele două valori ale ecuației — coeficientul lui t și termenul liber — caracterizează dreapta de regresie, determinînd panta dreptei, și, respectiv, punctul unde ea taie ordonata. În cazul nostru, prezintă

mare importanță coeficientul lui t; cu cît el va fi mai mare ca valoare absolută, viteza de cedare a substanței active din matriță va fi mai mare.

Din analiza ecuațiilor dreptelor de regresie ce caracterizează dinamica de cedare a comprimatelor de acid ascorbic, se observă că vitezele de cedare în lichidele gastrointestinale artificiale USP — cu și fără

Tabelul II

Ecuația dreptelor de regresie, constantele de viteză și timpurile de înjumătățire

Comprimat pentru	Lichide eluante	Intervalul de timp (în ore)	Ecuația dreptelor de regresie	K (min^{-1})	$t_{\frac{1}{2}}$
	Gastric USP fără pepsină	6	$Y=-0{,}122t+1{,}932$	$-0{,}005\,3$	2 h 10'
	Gastric USP	6	$Y=-0{,}117t+1{,}916$	$-0{,}005\,2$	2 h 13'
	Intestinal USP fără pancreatină	6	$Y=-0{,}121\,t+1{,}891$	$-0{,}005\,5$	2 h 1'
	Intestinal USP	6	$Y=-0{,}118\,t+1{,}880$	$-0{,}005\,2$	2 h 13'
	Apă	6	$Y=-0{,}128\,t+1{,}919$	$-0{,}005\,7$	2 h 2'
	Soluție bilă 0,4 %	6	$Y=-0{,}169\,t+1{,}953$	$-0{,}007\,7$	1 h 29'
	Gastric USP fără pepsină	5	$Y=-0{,}190\,t+1{,}893$	$-0{,}008\,4$	1 h 22'
	Gastric USP	5	$Y=-0{,}203\,t+1{,}919$	$-0{,}008\,6$	1 h 20'
	Intestinal USP fără pancreatină	5	$Y=-0{,}189\,t+1{,}916$	$-0{,}008\,3$	1 h 23'
	Intestinal USP	5	$Y=-0{,}181\,t+1{,}894$	$-0{,}007\,8$	1 h 28'
	Apă	5	$Y=-0{,}204\,t+1{,}944$	$-0{,}008\,6$	1 h 20'
	Soluție bilă 0,4 %	5	$Y=-0{,}309\,t+2{,}078$	$-0{,}012\,7$	1 h 54'
	Gastric USP fără pepsină	8	$Y=-0{,}068\,t+1{,}982$	$-0{,}002\,6$	4 h 26'
	Gastric USP	8	$Y=-0{,}061\,t+1{,}969$	$-0{,}002\,4$	4 h 49'
	Intestinal USP fără pancreatină	8	$Y=-0{,}064\,t+1{,}961$	$-0{,}002\,5$	4 h 37'
	Intestinal USP	8	$Y=-0{,}061\,t+1{,}966$	$-0{,}002\,4$	4 h 49'
	Apă	8	$Y=-0{,}066\,t+1{,}966$	$-0{,}002\,7$	4 h 16'
	Soluție bilă 0,4 %	8	$Y=-0{,}061\,t+1{,}956$	$-0{,}002\,5$	4 h 37'

enzime — și în apă sînt asemănătoare. În schimb, în soluția de bilă 0,40% viteza de cedare este crescută. Același lucru se poate spune despre variația vitezei de cedare a comprimatelor cu cicloserină. În ambele cazuri, bila mărește hidrofilia polietilenei AS, favorizînd cedarea substanțelor active.

În cazul comprimatelor conținînd cloramfenicol, vitezele de cedare în toate cele șase cazuri sînt apropiate. Soluția de bilă nu mai favorizează cedarea substanței active. Fenomenul este explicat, dacă se ține seama că în comprimat este încorporat laurilsulfatul de sodiu, tensioactiv puternic, care îmbunătățește hidrofilia polietilenei AS în tot timpul eluției, substituindu-se efectului bilei.

Analiza variațiilor vitezelor de cedare este mai sugestivă, comparînd timpurile de înjumătățire respective. Ele au fost calculate, de asemenea, numai pentru intervalele în care cedarea se face după un proces de ordinul I. Folosind relația de bază

$$K = \frac{2{,}303}{t} \cdot \log \frac{c_0}{c_t},$$

se obține

$$t_{1/2} = \frac{0,695}{K}$$

În cazul cedării comprimatelor de acid ascorbic în lichid gastric USP fără pepsină se poate scrie :

$$K \frac{2,303}{360} \cdot \log \frac{100}{14,33} = 0,0053;$$

înlocuind constanta de viteză se obține :

$$t_{1/2} = 130' = 2 \text{ h } 10'.$$

Vitezele proceselor de cedare și timpurile de înjumătățire pentru cazurile studiate sînt redate în tabelul II, coloanele a 5-a și a 6-a. Ele confirmă observațiile făcute la analiza ecuațiilor dreptelor de regresie.

Compararea statistică matematică a timpurilor de înjumătățire ne-au permis verificarea ipotezei enunțate la începutul lucrării, și anume că viteza de cedare a substanțelor active din comprimatele pe bază de polietilenă AS nu este influențată de componentele lichidelor digestive artificiale, cu excepția bilei.

Se demonstrează, astfel, pe de o parte, că între timpurile de înjumătățire obținute prin eluarea în apă și lichidele digestive, cu și fără enzime, nu sînt deosebiri semnificative statistic, iar pe de altă parte că între acestea și timpul de înjumătățire obținut în cazul folosirii soluției de bilă este o deosebire semnificativă.

Pentru cazul comprimatelor de acid ascorbic aplicînd testul t pentru compararea mediilor, se obține :

x_1	$x_1 - \bar{x}$	$(x_1 - \bar{x})^2$
122'	− 5,8	33,64
130'	+ 2,2	4,84
133'	+ 5,2	27,04
121'	− 6,8	46,24
133'	+ 5,2	27,04
639'		138,80

$$\bar{x} = 127,8$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{138,80}{4}} = 5,89$$

valoarea lui t din tabele pentru 4 grade de libertate, la un prag de semnificație de 5%, este 2,78. Timpurile de înjumătățire limită, ce indică o valoare ca făcînd parte din aceeași populație (între ele nu sînt deosebiri semnificative), vor trebui să fie cuprinse între :

$$\bar{x} - 2,78 \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}} < \bar{x}_p < \bar{x} + 2,78 \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}}$$

$$127,8 - 2,78 \cdot \frac{5,89}{4} < \bar{x}_p < 127,8 + 2,78 \frac{5,89}{4}$$

$$119,63 < \bar{x}_p < 135,97$$

În tabelul III redăm rezultatele calculului statistic pentru cele trei cazuri studiate. Timpul de înjumătățire este exprimat în minute.

Rezultatele din tabelul III confirmă, la un prag de semnificație de 5%, că cele afirmate mai sus, și anume că între $t_{1/2}$ și respectiv constantele vitezelor de cedare în apă și lichidele digestive artificiale, cu și fără enzime, pentru comprimatele de acid ascorbic și respectiv cicloserină, nu există diferențe semnificative, în schimb viteza de cedare în soluția de bilă diferă semnificativ.

Variația vitezei de cedare a substanței active din acest tip de comprimate, în funcție de temperatură, a fost experimentată pe comprimatele de acid ascorbic, comparînd vitezele de cedare la 37 și 24° în apă.

Tabelul III

Analiza statistică a timpilor de înjumătățire

Comprimatele	Timpul de înjumătățire în lichidele digestive și apă (în minute)	Limitele de omogenitate (P = 0,05)	Timpul de înjumătățire în soluția bilă (în minute)
Acid ascorbic	122 130 133 121 133	119,6<127,8<135,9	89
Cicloserină	80 82 80 83 88	77,6<82,8<83,05	54
Cloramfenicol	256 266 289 277 289	254,3<275,4<296,5	277

Întrucît cedarea din aceste comprimate se face după legile dizolvării și difuziunii (3), este evident că la 20° viteza de cedare va fi mai mică. Experimentarea s-a făcut, totuși, cu scopul de a exemplifica modalitatea de apreciere cantitativă a scăderii vitezei la 24° și de corelare a ei cu viteza la 37°.

Cantitățile de acid ascorbic cedate la 24°, exprimate procentual, au fost următoarele :

Orele :	1	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
Cedat % :	33,2	42,7	50,9	55,0	61,4	67,5	71,5	78,5

Calculînd constanta de viteză și timpul de înjumătățire pentru 20° la același interval de timp (6 ore), se obține :

$K_{24°} = 0,0031$ și $t_{1/2} = 224' = 3$ h $44'$ față de

$K_{37°} = 0,0057$ și $t_{1/2} = 122' = 2$ h $2'$.

Stabilind în fișa de calitate a acestor comprimate limite pentru $K_{24°}$ și $t_{1/2\ 24°}$ ar fi posibilă efectuarea controlului curent *in vitro* la temperatura camerei.

CONCLUZII

Bazată pe o notă anterioară în care s-a arătat că bila este singura componentă a lichidelor digestive artificiale care micșorează unghiul de racordare al polietilenei AS lucrarea își propune să dovedească, folosind ca modele experimentale, trei tipuri de comprimate cu acțiune prelungită pe bază de matriță de polietilenă AS, că viteza de cedare din aceste comprimate este influențată de bilă și, în schimb, nu este influențată de electroliți și enzime.

Analiza dinamicii de cedare a acestor comprimate, folosind pentru eluție lichidele gastrointestinale artificiale USP, cu și fără enzime, apa și soluția de bilă 0,4%, a permis formularea următoarelor observații :

— Dinamica de cedare nu decurge totdeauna pe întreg intervalul de timp după un proces de ordinul I. Rezultatele determinărilor după 5—6 ore, perioadă în care cedarea decurge după acest ordin, pot fi utilizate la calcularea ecuației dreptei de regresie, a vitezei de cedare și a timpului de înjumătățire, care caracterizează dinamica de cedare a comprimatului respectiv.

— Înclinarea dreptelor de regresie, valorile constantelor vitezelor de cedare și compararea statistică matematică a timpilor de înjumătățire au arătat, pentru cazurile studiate, că bila este singurul component al lichidelor digestive artificiale care influențează semnificativ dinamica de cedare a acestor comprimate, mărind viteza de cedare a substanței active. Soluția de bilă nu modifică semnificativ viteza de cedare în cazul comprimatelor ce conțin substanțe tensioactive.

— Prin stabilirea de limite la 24° pentru constantele vitezelor de cedare și a timpilor de înjumătățire și prin corelarea acestora cu valorile respective pentru 37°, s-ar putea efectua controlul curent *in vitro* al acestor comprimate la temperatura camerei.

Practic se întrevede posibilitatea ca la controlul *in vitro* al comprimatelor de acest tip, cînd nu conțin substanțe ce reacționează cu componentele lichidelor digestive, să poată fi folosită apa pe întreg intervalul de 8 ore pentru comprimatele ce conțin tensioactive, iar pentru celelalte comprimate să se folosească apa în primele 3 ore, urmînd ca pentru ultimele 5 ore să fie înlocuită cu o soluție de bilă.

BIBLIOGRAFIE

1. IONESCU-STOIAN P., MOLDOVAN A. — Comunicare prezentată la Cercul de referate I.C.S.M.C.F., decembrie 1966.
2. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., BONCIOCAT N., ARIZAN D. — *Acta Pharm. Jug.*, 1965, nr. 15, p. 33.
3. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., BONCIOCAT N., BOGDAN C. — *Acta Pharm. Jug.*, 1965, nr. 15, p. 41.
4. MÜNZEL K. — *Arch. Pharm.*, 1966, vol. 293, p. 766.
5. MÜNZEL K. — *Pharm. Acta Helv.*, 1955, vol. 30, p. 408.
6. RIGAMONTI S. — *Farmaco*, 1963, nr. 18, p. 90.
7. WEBER ERNA — Grundris der biologischen statistik, Ed. Gustav Fischer, Jena, 1957.
8. STEINBACH MARC — Prelucrarea statistică în medicină și biologie, Ed. Acad. Republicii Socialiste România.

Articol intrat în redacție la 3 octombrie 1967.

Indicele de clasificare : 615.73—011

RÉSUMÉ

P. Ionesco-Stoian, A. Moldovan — LA LIBÉRATION *IN VITRO* DE LA SUBSTANCE ACTIVE DES COMPRIMÉS À ACTION PROLONGÉ SUR BASE DE POLYÉTHYLÈNE AMYL-SODIUM. III. DYNAMIQUE DE LIBÉRATION DE CERTAINS COMPRIMÉS — MODÈLES EXPÉRIMENTAUX — EN FONCTION DU pH, DU CONTENU ET DE LA TEMPÉRATURE DES LIQUIDES ÉLUANTS

On a utilisé trois types de comprimés à action prolongée, sur base de matrice de polyéthylène amyl-sodium. De cette manière on a contrôlé la dynamique de la libération en utilisant pour l'élution les liquides digestifs artificiels USP, avec et sans enzymes, l'eau et la solution de bile à 0,4%. On a comparé les équations des droites de régression, des constantes des vitesses de libération et des périodes de demi-vie. La bile a été indiquée comme étant l'unique composante des liquides digestifs artificiels qui influénce (dans le sens de l'augmentation) la dynamique de la libération de ce type de comprimés.

On propose d'utiliser la solution aqueuse de bile pour le contrôle de la dynamique de la libération *in vitro* au cours des dernières 5—6 heures, dans le cas des comprimés de ce type qui ne contiennent pas de substances tensio-actives.

On montre qu'en comparant les résultats obtenus à 24° avec ceux obtenus à 37°, on pourrait effectuer le contrôle *in vitro* à la température de la chambre.

ZUSAMMENFASSUNG

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — ABGABE DES WIRKSTOFFES *IN VITRO* AUS DEN TABLETTEN MIT LANGZEITWIRKUNG AUF GRUNDLAGE VON AMYLNATRIUM-POLYÄTHYLEN. III. ABGABEDYNAMIK GEWISSER TABLETTEN VERSUCHUNGSMODELLE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER WASSERSTOFFIONENKONZENTRATION, DEM INHALT UND DER TEMPERATUR DER ELUTIONSFLÜSSIGKEITEN

Es wurden drei Typen von Tabletten mit Langzeitwirkung auf Grundlage von Amylnatrium-Polyäthylenmatrize verwendet. Auf diese Weise wurde die Abgabedynamik überprüft, wobei als Elutionsflüssigkeiten künstliche Verdauungssäfte USP, mit oder ohne Fermente, Wasser und 0,40% ige Gallenlösung zur Anwendung gelangten. Es wurden die Gleichungen der Regressionsgeraden, der Abgabegeschwindigkeitskonstanten und der Halbwerterzeiten verglichen. Die Galle erwies sich als einziger Bestandteil der künstlichen Verdauungssäfte, die die Abgabedynamik dieser Art von Tabletten beeinflussen (erhöhen).

Es wird vorgeschlagen, wässerige Gallenlösung für die Überprüfung der Abgabedynamik *in vitro* für die letzten 5—6 Stunden bei Tabletten dieser Art, die keine Tensioaktive beinhalten, zu verwenden.

Es wird bemerkt, dass die Korrelation der Ergebnisse bei 24° mit den bei 37° erzielten eine Durchführung der Kontrolle *in vitro* bei Zimmertemperatur ermöglichen konnte.

SUMMARY

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *IN VITRO* TRANSFER OF ACTIVE SUBSTANCES FROM LONG-ACTION PILLS BASED ON AMYL-SODIUM POLYAETHYLENE TEMPLATES. III. DYNAMICS OF THE TRANSFER IN CERTAIN EXPERIMENTAL PILLS ACCORDING TO pH LEVEL, COMPOSITION AND TEMPERATURE OF ELUTING FLUIDS

Three types of pills have been employed with delayed action and based on amyl-sodium polyaethylene templates. Thus the dynamics of the transfer of active substances was investigated with various eluting fluids, such as artificial digestive fluids (U.S.P.) with and without enzymes, water and a 0.45 % bile solution. The equations of regression lines were compared as well as those of half-times of the transfer and of the rate of transfer speed. Bile was indicated as the only component of artificial digestive fluids that influence (increase) the dynamics of the transfer from these types of pills.

The authors suggest the use of an aqueous solution of bile for the *in vitro* control of transfer dynamics, over the last 5—6 hours in the case of these types of pills that do not contain tensio-activators.

In is shown that correlation of the results at 24° with those obtained at 37° might allow for an *in vitro* control at room temperature.

РЕЗЮМЕ

П. Ионеску-Стоян, А. Молдован — УТЕРЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО НАЧАЛА ИН ВИТРО ТАБЛЕТКАМИ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ, ПРИГОТОВЛЕННЫМИ НА ОСНОВЕ АМИЛНАТРИЕВОГО ПОЛИЭТИЛЕНА. СООБЩЕНИЕ *3*. ДИНАМИКА УТЕРИ ДЕЙСТВУЮЩЕГО НАЧАЛА НЕКОТОРЫМИ ТАБЛЕТКАМИ — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ МОДЕЛЯМИ — В ЗАВИСИМОСТИ ОТ pH, ОТ СОДЕРЖАНИЯ И ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ЭЛЮЦИИ

Авторы пользовались тремя типами таблеток с пролонгированным действием, содержащими в качестве основного вещества амилнатриевый полиэтилен. В этих целях исследовалась динамика утери действующего начала, причем для элюции были использованы искусственные переваривающие жидкости *U. S. P.*, содержащие энзимы или без них, вода, а также 0,40 % раствор желчи. Сравнивались уравнения прямых регрессий, постоянных быстроты утери, а также и время полураспада. Применение желчи было показано ввиду того, что она представляла собой единственный компонент искусственных переваривающих жидкостей, оказывающий влияние (усиливающий) на динамику утери действующего начала таблетками этого типа.

Авторы предлагают пользоваться водным раствором желчи для контроля динамики утери действующего начала *ин витро* в течение последних 5-6 часов, при использовании таблеток этого типа, не содержащих тензиоактивные вещества.

Указывается, что сравнение результатов, полученных при 24°, с результатами полученными при 37° может создать условия для контроля *ин витро* при комнатной температуре.

REFERAT

INFLUENȚA CONȚINUTULUI ÎN PULBERI LA GRANULATE ASUPRA UNOR PROPRIETĂȚI FIZICE ALE COMPRIMATELOR, **Selmeczi Béla, Pelle Márta,** Gyógyszérészet, 1967, nr. 4, p. 136—140

Autorii studiază influența conținutului în pulberi a granulatelor asupra rezistenței la sfărîmare, stabilității formei și dezagregării comprimatelor. Comprimatele care au servit la cercetări au fost obținute pe cale umedă dintr-un granulat indiferent, compus din: amidon de cartofi 1 500 g și lactoză 500 g, iar ca lichid de granulare s-a folosit o soluție alcoolică de gelatină 5%. Încercările au fost efectuate pe comprimate care conțineau în masa de granulat (IV) proporții de 1, 5, 10, 20, 30, 40 și 50% pulbere de granulat de finețea sitei VI.

Din datele obținute, redate intr-un grafic, rezultă că rezistența la sfărîmare a comprimatelor a fost corespunzătoare și aproape identică în cazul proporției de 5—30% pulbere în granulat. Rezistența la corodare a fost corespunzătoare în toate cazurile. Timpul de desagregare scade proporțional cu creșterea proporției de pulbere. Ținînd seama de cele trei caracteristici fizice, autorii au constatat că numai în cazul depășirii proporției de 30% sînt influențate negativ proprietățile fizice ale comprimatelor. Se recomandă ca pentru caracterizarea cît mai fidelă a rezistenței mecanice a comprimatelor să se indice, atît date privind sfărîmarea, cît și rezistența la corodare.

I. Cruceanu

FARMACIA
Vol. XVI, nr. 2, anul 1968

Unele aplicații ale statisticii matematice în cercetarea farmaceutică

T. POSTELNICU

Disciplina de matematici, Facultatea de farmacie,
București

Numeroase discipline de specialitate farmaceutică utilizează cunoștințele din fizică, chimie, chimie-fizică, biologie, matematici etc. și fiecare din ele are o anumită contribuție. Îndeosebi, metodele utilizate în tehnologia farmaceutică, controlul calității medicamentului, precum și cercetarea științifică aproape a tuturor disciplinelor impun folosirea unor principii și metode din cibernetică și statistică matematică.

În general metoda științifică constă în trei etape : planificarea cercetării sau experimentului, trasarea concluziilor obiective, stabilirea de legi care să descrie comportarea sistemului examinat. Orice cercetător are în fața lui problema estimării siguranței concluziilor sale. Aceasta se poate face în mod științific numai folosind metode din statistica matematică. De asemenea, dacă cercetătorul dorește să estimeze anumiți parametri ai unui sistem (fizic, chimic sau biologic), dar nu are posibilitatea să examineze întreg sistemul, atunci el trebuie să folosească metode din teoria selecției. Analog dacă se pune problema verificării unei ipoteze experimentale.

Una din problemele de bază ce se întîlnește într-un institut de cercetări este studierea faptului dacă preparatul sau produsul obținut printr-un procedeu nou este mai activ, în condiții identice, decît produsul similar cunoscut. Aceasta se face cu ajutorul unor măsurători și se obțin anumite diferențe. Stabilirea faptului dacă aceste diferențe sînt sau nu semnificative se face utilizînd teste din statistica matematică.

Vom prezenta acum unele exemple și noțiuni teoretice privind aplicațiile diferitelor metode din statistica matematică în cercetările experimentale de profil farmaceutic.

1. *Analiza statistică a măsurătorilor repetate.* Cînd o determinare experimentală este repetată în condiții identice și se obțin rezultate diferite, existența unei împrăștieri a acestor rezultate față de valoarea medie ne dă o măsură pentru eroarea de măsurătoare. În experiențele chimice și fizice, împrăștierea este de obicei mică. În biologia cantitativă

ea este foarte mare și se pune atunci problema verificării gradului de siguranță pentru valoarea medie găsită experimental. Cu ajutorul statisticii matematice, această siguranță poate fi exprimată sub forma de limite numerice pentru eroare, cu o anumită probabilitate.

Fie $x_1, x_2 \ldots\ldots x_n$ rezultatele unui șir de n măsurători repetate ale unei caracteristici X care se mai numesc și *variabile de selecție*. Valoarea lor medie, care este *media de selecție* va fi dată de

$$m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i \tag{1}$$

și coincide cu media aritmetică, iar *dispersia de selecție* este dată de

$$D = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} (x_i - m)^2, \tag{2}$$

de unde se obține, extrăgînd rădăcina pătrată, parametrul *s*, numit *abatere medie pătratică* sau *abatere standard*. Dacă $n < 30$, atunci se utilizează formula

$$D = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (x_i - m)^2 \tag{3}$$

Aceasta face să se introducă noțiunea de *grad de libertate* Φ, care poate fi definită ca numărul de variabile independente printre rezultatele numerice găsite. Astfel, dacă avem *n valori* și se calculează media lor, există o relație între ele și, deci, ele au *n-1* grade de libertate pentru calculul dispersiei.

Expresia lui *D* din (3) mai poate fi pusă sub forma

$$D = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \frac{1}{n(n-1)} \left(\sum_{i=1}^{n} x_i \right)^2, \tag{4}$$

care este utilă în practică, deoarece cele două sume se pot ușor calcula.

Erorile sistematice dintr-un șir de măsurători experimentale nu pot fi detectate prin aplicarea unei analize statistice simple. Se știe că o eroare sistematică este aceea care apare în același mod în fiecare măsurătoare. Aceste erori se datoresc imperfecțiunii instrumentelor, sînt totdeauna de același sens și pot fi eliminate dacă se înlătură cauza care le produc. Ele se elimină, de asemenea, automat în abateri și de aceea nu se iau în considerație. Cităm următoarele exemple :

— eroarea într-o serie de determinări volumetrice, cauzată de folosirea unei pipete care permite să treacă 20,1 ml în loc de 20 ml ;

— erorile la citirea meniscului : eroarea de paralaxă și fenomenele de reflexie ce se produc la suprafața lichidului ca oglindă ;

— erorile cauzate de neglijarea corecțiilor ce ar mai trebui aduse, dacă presiunea barometrică diferă puțin de 760 mm și dacă temperatura aerului diferă cu 1—2 grade de a apei la calibrarea vaselor ce servesc în volumetrie ;

— eroarea de titrare cînd valoarea obținută se abate puțin de la valoarea adevărată a titrului, deoarece ea se calculează din volumul de acid care determină virajul indicatorului.

Dacă rezultatele experimentale sînt precise, atunci media lor este aproape de valoarea reală a măsurătorilor, iar împrăștierea față de medie este mică. Dacă erorile sistematice sînt eliminate, abaterea medie pătra-

tică a unui șir de măsurători repetate poate fi utilizată spre a ne da o evaluare pentru eroarea medie.

Pe lîngă aceste caracteristici statistice ale eșantionului (empirice), mai există și caracteristici ale variabilei sau populației (teoretice), care au, însă, aceleași definiții. Vom nota media teoretică cu μ și abaterea medie pătratică toretică cu σ.

Se poate arăta că valoarea medie a mediei de selecție este egală cu media colectivității din care s-a extras selecția, iar împrăștierea este de n ori mai mică decît a variabilei teoretice care are dispersia σ^2. Deci în practică cea mai bună estimație pentru valoarea medie este media aritmetică dată de (11), iar cea mai bună estimație pentru deviația standard a lui m față de valoarea reală μ este $1/\sqrt{n}$, numită *eroare standard* a mediei.

Există, de asemenea, *erori accidentale*, datorită unor cauze numeroase, variabile de la o experiență la alta și care nu pot fi înlăturate. Ele sînt, atît pozitive, cît și negative, grupîndu-se în jurul unei valori medii. Această repartiție este dată de *legea lui Gauss* sau *legea normală*, după care erorile accidentale ale variabilei x se repartizează simetric în jurul unei valori medii α cu o probabilitate dată de

$$f(x) = \frac{h}{\sqrt{\pi}} e^{-h^2 (x-\alpha)^2}, \tag{5}$$

unde h este o constantă specifică determinărilor efectuate, care se numește *modul de precizie*. Se poate arăta că

$$\alpha = m, \quad h = \frac{1}{\sigma\sqrt{2}} \tag{6}$$

și deci (5) se scrie

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-m)^2}{\alpha\sigma^2}}, \tag{7}$$

de unde rezultă că parametri acestei legi sînt valoarea medie m și abaterea medie pătratică σ, cu ajutorul căreia se exprimă și modul de precizie.

Reprezentarea grafică a funcției f (x) dată de (7) este în formă de clopot (fig. 1). În acest caz, porțiunea limitată de curbă, axa Ox și dreptele $x = \pm\sigma$ sînt cuprinse aproximativ 68% din valori, în intervalul limitat de dreptele $x = \pm 2\sigma$ sînt cuprinse aproximativ 95% din valori, iar în intervalul limitat de dreptele $x = \pm 3\sigma$ se găsesc aproximativ 99% din valori.

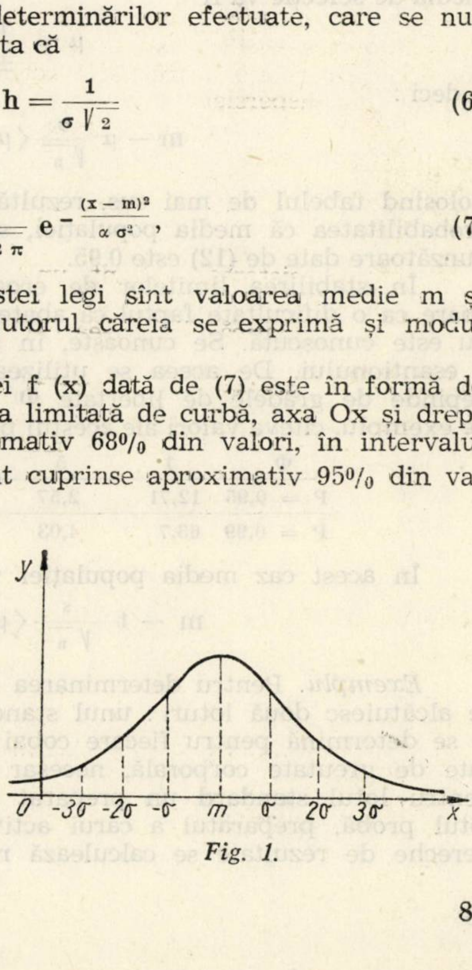


Fig. 1.

Abaterea medie pătratică σ este un indice util pentru confruntarea datelor experimentale cu elementele teoretice, deci pentru *verificarea ipotezelor*, dar el este concludent numai dacă repartiția este normală.

Introducînd o nouă variabilă *u*, numită *abatere normală* a lui x și definită astfel :

$$u = \frac{x - \mu}{\sigma}, \tag{8}$$

funcţia (7) ia forma mai simplă

$$f = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{u^2}{2}}, \tag{9}$$

iar curba va avea axa Oy drept axă de simetrie. Se arată că probabilitatea, ca o anumită valoare a lui x, să fie în intervalul $(m - u_1^\circ, m + u_1^\circ)$ este dată de

$$P = \sqrt{\frac{2}{u}} \int_0^{u_1} e^{-\frac{u^2}{2}}, \tag{10}$$

numită şi *integrale de probabilitate*. Se obţin, de exemplu, următoarele valori :

u_1	1	1,64	1,96	2	2,58	3
P	0,683	0,90	0,95	0,955	0,99	0,997

Aceasta înseamnă, de exemplu, că cu o probabilitate de 0,683 (68,3%) abaterea normală va fi între limitele ± 1.

Ţinînd seama de faptul că deviaţia standard a repartiţiei mediei de selecţie în jurul mediei μ este $\sigma\sqrt{n}$, rezultă că abaterea normală u pentru media de selecţie va fi

$$\mu = \frac{m - \mu}{\pm \sigma\sqrt{n}} \tag{11}$$

şi deci :

$$m - \mu \frac{\sigma}{\sqrt{n}} < \mu < m + \mu \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \tag{12}$$

Folosind tabelul de mai sus, rezultă că pentru $u = 1{,}96$ de exemplu, probabilitatea că media populaţiei, să fie cuprinsă între limitele corespunzătoare date de (12) este 0,95.

În stabilirea limitelor de eroare pentru o medie experimentală apare ca o dificultate faptul că abaterea mediei pătratică σ a populaţiei nu este cunoscută. Se cunoaşte, în general, abaterea medie pătratică s a eşantionului. De aceea se utilizează *factorul t al lui Student*, care depinde de gradele de libertate Φ ce intervin în calculul lui *s*. Iată, de exemplu, cîteva valori ale acestui parametru :

Φ	1	5	10	15	20	30
P = 0,95	12,71	2,57	2,23	2,13	2,09	2,04
P = 0,99	63,7	4,03	3,17	2,95	4,85	2,75

În acest caz media populaţiei va fi cuprinsă în intervalul

$$m - t \frac{s}{\sqrt{n}} < \mu < m + t \frac{s}{\sqrt{n}} \tag{13}$$

Exemplu. Pentru determinarea activităţii unui preparat de digitală se alcătuiesc două loturi : unul standard *(s)* şi unul probă *(p)* de cobai şi se determină pentru fiecare cobai volumul de selecţie (doza) pe unitate de greutate corporală, necesar pentru a opri inima. Se foloseşte pentru lotul standard un preparat cu activitate cunoscută iar pentru lotul probă, preparatul a cărui activitate se analizează. Pentru fiecare pereche de rezultate se calculează raportul dintre volumul standard şi

volumul probă. Un raport supraunitar corespunde unui preparat supradozat, iar unul subunitar, unuia subdozat. Într-o astfel de determinare s-au obţinut următoarele 10 valori pentru raportul X de mai sus :

0,770 ; 0,720 ; 0,754 ; 0,740 ; 0,720

0,795 ; 0,940 ; 0,765 ; 0,860 ; 0,855

Aplicînd (1) se obţine :

$$m = 7{,}9919/10 = 0{,}7919$$

şi aplicînd (4) se obţine

$$D = \frac{6.3173}{9} - \frac{(7.919)^2}{10.9} = 0{,}0051393$$

şi deci

$$s = \sqrt{D} = 0{,}07169$$

Calculînd limitele de eroare, prin (13), pentru $P = 0{,}95$ şi $\Phi = 10 - 1 = 9$ grade de libertate, cînd $t = 2{,}26$, găsim

$$0{,}7919 - 2{,}26\,\frac{0.0769}{\sqrt{10}} < \mu < 0{,}7919 + 2{,}26\,\frac{0.07169}{\sqrt{10}},$$

adică

$$\mu = 0{,}7919 \pm 0{,}051$$

şi, deci, cu o probabilitate de $P = 0{,}95$, activitatea preparatului analizat se găseşte între 74,1% şi 84,3% din cea a preparatului standard.

2. *Aplicaţii ale metodei selecţiei.* Problema alegerii dintr-o cantitate de material a unui eşantion care să dea o idee asupra proprietăţilor medii ale întregii cantităţi, este foarte importantă în farmacii. Cu preparate lichide, această problemă nu se pune atît timp cît ele sînt foarte heterogene, cel mai mic eşantion dintr-un lichid omogen fiind identic în compoziţie cu cantitatea din care a fost extras. Cu materiale solide nu mai este aşa : compoziţia unei selecţii mici poate să difere apreciabil de întregul volum. Două tipuri de proceduri de selecţie se folosesc în general pentru materialele solide :

1. Selecţia întîmplătoare, folosită cînd volumul este suficient de uniform. Unităţile individuale, de exemplu tablete, sînt alese din întreaga cantitate, pe cît este posibil la întîmplare.

2. Selecţia reprezentativă, folosită cînd volumul este eterogen. De exemplu cu o cantitate de opium unităţile individuale sînt alese prin împărţirea cantităţii în fracţiuni şi făcînd selecţia prin luarea unei unităţi din fiecare fracţiune.

Dacă volumul este mare, iar eşantionul relativ mic, valoarea medie m a unei proprietăţi a eşantionului va diferi, în general, de valoarea medie μ a întregului volum. În selecţia întîmplătoare distribuţia lui m va fi aproximativ normală, cu media m şi dispersia ∇^2/η unde σ este abaterea standard a rezultatelor individuale relativă la μ, iar n este numărul de rezultate în selecţie. Diferenţa dintre m şi μ se numeşte *eroare de selecţie.* Am menţionat mai sus care sînt limitele acestei erori pentru un anumit nivel de probabilitate dat. Pe lîngă eroarea de selecţie intervine şi o *eroare experimentală* considerabilă. Eroarea totală relativă la m se află considerînd ambele surse de eroare întîmplătoare.

Dacă proprietatea considerată Z este conţinutul de substanţa activă într-o tabletă, atunci Z va fi produsul între greutatea X a tabletei şi proporţia Y de substanţă activă din tabletă, adică $Z = XY$. Variaţia

lui Y este eroarea de determinare care va fi independentă de X în limitele normale ale greutății tabletei într-un eșantion. Dacă E_X, E_Y, E_Z sînt coeficienții de variație pentru variabilele indicate prin indice, adică abaterea standard exprimată ca un procent, atunci

$$E_Z = \sqrt{E_X^2 + E_Y^2} \tag{14}$$

Conținutul mediu de substanță activă în selecție este dat de $m = \overline{XY}$, unde $\overline{X}$, $\overline{Y}$ sînt mediile de selecție ale lui X și Y, dacă eșantionul este format din n tablete, coeficientul de variație al lui $\overline{X}$ este eroarea standard al lui X, exprimată ca un procent, adică :

$$E_{\overline{X}} = \frac{1}{\sqrt{n}} E_X$$

și analog pentru E_Y. Se obține, astfel, formula

$$E_m = \sqrt{\frac{1}{n}\left(E_X^2 + E_Y^2\right)}, \tag{15}$$

limitele erorilor pentru media m pot fi calculate cu ajutorul factorului t, cu condiția ca $n > 4$ și sînt egale cu $\pm\, t\, E_m$.

În cazul în care rezultatul analitic Y este obținut dintr-o singură determinare sau este media unei determinări duble, folosirea lui t pentru calculul limitelor erorii nu este justificabilă, deoarece t poate fi folosit numai pentru a da limite în cazul a cel puțin 4 rezultate. Menționăm că dacă se cer, totuși, limite pentru $n < 4$, se poate folosi criteriul lui Cam-Meidell.

3. *Teste de uniformitate pentru greutatea tabletelor.* Uniformitatea greutății tabletelor poate fi controlată printr-un test care utilizează cîntărirea separată a 20 de tablete. Se cere ca nu mai mult de 2 tablete din eșantion să difere de valoarea medie cu peste x%₀ și nici o tabletă să nu difere cu mai mult de 2x%. Valoarea x depinde de greutatea tabletei : pentru tabletele care au valoarea medie mai mică de 2 g, x = 10 ; pentru tabletele între 2—5 g, x = 7,5 iar pentru tabletele peste 5 g, x = 5. Acest test este calitativ și, deci, tabletele se cîntăresc individual, informația obținută astfel nu este folosită în întregime.

Este posibilă calcularea limitelor pentru proporția de tablete necorespunzătoare, adică tablete care diferă de valoarea medie prin mai mult de ± x% într-o populație pentru care un eșantion care verifică acest test este extras. Într-o astfel de selecție două tablete au greutatea diferită de medie mai mare decît ± x%, iar probabilitatea p ca o tabletă din eșantion să aibă greutatea în afara acestor limite este 2/10 = 0,1. În întreaga cantitate această probabilitate va fi P, a cărei valoare diferă, de obicei, de p care este cea mai bună estimație ce se poate găsi din eșantion.

Proporția de tablete necorespunzătoare în întregul colectiv este P, iar problema pe care o pune este determinarea limitelor între care se găsește P cînd p este egal cu 0,1 pentru o selecție de 20 de tablete.

Din considerații teoretice asupra repartiției binomiale probabilitatea să existe cel mult două tablete defectuoase într-o selecție de 20 de

tablete este suma primilor trei termeni din dezvoltarea $(P+Q)^{20}$, unde $P+Q=1$ și se obține probabilitatea P_1, dată de

$$P_1 = Q^{20} + 20\, Q^{19}\, P + \frac{20.19}{1.2}\, Q^{18}\, P^2$$

Dacă o valoare definită, de exemplu, 0,025 este dată acestei probabilități, atunci există un singur parametru necunoscut, de exemplu *P*, în relația de mai sus. O valoare mai mare a lui *P* decît cea găsită va da mai mult de 2 tablete necorespunzătoare. Această valoare a lui *P* poate fi privită, de aceea, ca o limită superioară, iar probabilitatea că va fi depășită în întreaga populație este 0,025.

Probabilitatea P_2 ca să existe mai mult decît de 2 tablete defecte într-o selecție de 20 este suma celorlalți 18 termeni ai dezvoltării binomiale de mai sus, iar procedeul este analog.

Limite mai strînse pentru *P* se pot obține prin examinarea unor selecții mai mari. De exemplu, o selecție de 50 de tablete cu 5 necorespunzătoare va da limita pentru întreaga populație (P = 0,95) de la 3,3 la 21,8, pe cînd o selecție de 100 tablete cu 10 necorespunzătoare va da limite de 4,9 la 17,6.

Exemplu. Greutatea w a 20 de tablete este dată de :

2,04	2,01	1,94	2,03	2,07	1,95	1,95	2,12	1,97	1,82
2,04	2,07	1,99	2,08	1,96	2,06	1,94	2,01	1,92	2,04

Pentru a determina abaterea standard, considerăm transformarea $X = 100\,(w - w_o)$, unde w_o este greutatea standard, adică în cazul nostru $X = 100\,(w-2)$ și deci $w = \frac{X}{100} + 2$. Dacă *m* este media lui *w* atunci obținem $m = \frac{X}{100} + 2$. De asemenea, se poate demonstra pentru dispersie ormula generală

$$D_w = \frac{1}{10^4}\, D_X$$

unde D_w este dispersia lui *w* și D_X este dispersia lui *X*.

Pentru datele de mai sus, se obține $\overline{X} = \frac{1}{20} = 0{,}05$, iar $m = 2$. De asemenea, $D_X = 49{,}3$ iar $D_W = 49{,}3/10^4$. Astfel abaterea medie pătratică pentru greutatea *w* va fi $s = \sqrt{D_w} = 0{,}07$. Aplicînd formula (13) pentru obținerea intervalului mediei greutății tabletelor în cadrul întregii populații, obținem în cazul $\Phi = 19$, $P = 0{,}99$, $t = 2{,}83$

$$1{,}96 < \mu < 2{,}04$$

care ne dă limitele pentru valoarea medie cu o probabilitate de 99%.

Scopul prezentului articol a fost de a prezenta cîteva exemple privind aplicațiile statisticii matematice și teoriei probabilităților în cercetarea farmaceutică. Alte metode și probleme ca : analiza de varianță, calculul D.L.50, calculul probiturilor, determinările biologice, analiza de regresie și de corelație, indispensabile astăzi în cercetarea științifică, ar fi trebuit să completeze această expunere.

Articol intrat în redacție la 1.II.1967.

Indicele de clasificare : 615(018):519.2

REFERATE

DEXTRANUL CA EXCIPIENT PILULAR, **Darida Erzsébet**, Gyógyszerészet, 1967, nr. 5, p. 171—174

Autoarea face studii comparative între proprietăţile excipienţilor pilulari. Pe baza determinării capacităţii de lipire, ajunge la concluzia că cele mai bune rezultate se obţin cu o soluţie de dextran 20%, în comparaţie cu extractul fluid de licviriţie, cu soluţia de amidon şi soluţia de caramel 60%.

Pentru măsurarea plasticităţii masei pilulare s-a folosit metoda Brinell, exprimînd plasticitatea în g/mm^2. Văzînd cantitatea de excipient s-au întocmit curbe de plasticitate, trăgînd concluzii asupra valorii ei optime, care, după părerea autoarei, este de 3—7 g/mm^2. Plasticitatea pilulelor cu dextran corespunde întrutotul acestor cerinţe, desagregarea pilulelor fiind şi ea corespunzătoare.

I. Cruceanu

CONTROLUL DESCOMPUNERII P.A.S.-SODIC ÎN SIROPURI, **Fischer Györgyné**, Gyógyszerészet, 1967, nr. 4, p. 146—148

Se studiază gradul de descompunere a paraaminosalicilatului de sodiu din 7 formule de siropuri magistrale, urmărindu-se conţinutul în metaaminofenol prin determinări spectrofotometrice conform metodei U.S.P. XVII, în funcţie de temperatură, pH şi timp. Pe baza rezultatelor înregistrate, autoarea ajunge la concluzia că preparatele cu pH scăzut se descompun mai repede decît cele cu pH ridicat. Toate trebuie păstrate la frigider, permiţînd, în acest caz, următoarele termene de conservare: cele preparate cu sirop simplu, de portocale, de gutui = 48 de ore; cele cu sirop de cicoare, de gutui compus şi extract de licviriţie = 24 ore; cele preparate cu sirop de smeură se descompun atît de repede, încît nu se pot prepara decît extemporaneu.

I. Cruceanu

CONSERVANŢI PENTRU PREPARATE PARENTERALE. PARTEA I, **Malati R. Baichwal, Anil S. Phadnis**, Indian J. Pharm., 1967, vol. 29, nr. 2, p. 38—42

S-au studiat, cu privire la eficienţa lor ca bactericide pentru sterilizare şi conservanţi pentru preparate parenterale multidoze, patru compuşi şi anume 1-bromo-, 6-bromo, 1-cloro- şi 1-metil-6-brom-2-naftoli, care posedă activitatea antimicrobiană în concentraţii mici. Chiar în concentraţii mai mici ei au aceeaşi eficacitate ca şi substanţele obişnuit folosite ca fenol, clorocrezol etc. Ei nu sînt incompatibili cu diferite medicamente (sulfat de atropină, bromhidrat de hioscină, emetină, stricnină, papaverină, riboflavină, nicotinamidă, acid ascorbic, progesteron) în soluţii apoase sau numai în soluţii injectabile.

Studiul unor noi conservanţi a fost impus şi de faptul că fenolul este corosiv pentru ţesuturi, crezolul este incompatibil cu alcaloizii, ambele determinînd precipitări în preparate biologice; clorocrezolul este incompatibil cu un număr de substanţe şi produce hemoliza sîngelui; sărurile de fenilmercur sînt cunoscute ca fotosensibilizante, iar clorbutanolul este descompus peste 60°.

Compuşii propuşi au fost studiaţi cu privire la stabilitatea lor în condiţii de sterilizare, eficienţa ca conservanţi la diferite pH în soluţii injectabile apoase sau uleioase, incompatibilitate etc.

Ei au fost folosiţi, în experimentările autorilor, în concentraţii de 50 μg/ml. Ca soluţie de referinţă a fost folosită soluţia de 0,2% de p-cloro-m-crezol, tratată în aceleaşi condiţii.

Soluţiile testate au rămas, după autoclavare, stabile şi sterile pînă la opt luni, la pH = 3—7, pe cînd în mediu alcalin s-au observat precipitări.

Nicotinamida s-a dovedit incompatibilă cu conservanţii folosiţi de autori.

Vor fi publicate mai tîrziu şi rezultatele cercetărilor cu privire la activitatea hemolitică, toxicitatea acută, iritaţia ţesuturilor etc.

I. Popa

FARMACIA
vol. XVI, nr. 2, anul 1968

Contribuţii la studiul izolării patuletrinei din florile de *Tagetes patula* L.

ELENA TARPO

Într-o lucrare anterioară (1), am descris metoda de extragere a patuletrinei din florile de *Tagetes patula L.*

Continuînd studiul acestei specii, am izolat patuletrina, glicozidul patuletrinei. Am folosit ca materie primă florile (fără involucru) de *Tagetes patula L.*, varietate de tip *Pauciseriati bicolor*, cu flori tubuloase galbene portocalii şi flori ligulate roşii brun, care au servit şi la prepararea patuletinei (1, 2).

În literatura de specialitate se găsesc indicate puţine metode pentru izolarea patuletrinei.

Patuletrina a fost obţinută din *Tagetes patula L.* numai de Bannerje în 1956 (3), Sharma (4), extrăgînd-o din *Prosopis spicifera,* iar Hörhammer (5) din *Matricaria chamomilla.*

Analiza sumară a acestor procedee arată că extracţia patuletrinei se face, fie cu alcool etilic (3, 4), fie cu alcool metilic (5).

Soluţiile extractive alcoolice se purifică prin digerare cu apă (5), patuletrina brută extrăgîndu-se apoi cu acetat de etil (5), in care precipită prin concentrarea directă a soluţiilor extractive. Pentru obţinerea patuletrinei pure, se recomandă trecerea prin coloană de poliamid şi magnesol (5) sau numai magnesol (4). Ca eluenţi se folosesc diverşi solvenţi organici ca eter acetic (4) sau metanol (5).

Pentru extragerea patuletrinei s-au folosit metodele indicate în literatură, cărora li s-au adus unele modificări, pentru a se obţine un produs foarte pur şi randamente cît mai bune.

S-au elaborat două procedee : un procedeu prin care se obţine întii un amestec cristalizat de patuletină şi patuletrină, din care patuletrina este separată prin trecerea amestecului pe coloană de poliamid şi un procedeu prin care patuletrina se obţine direct prin simplă cristalizare dintr-o soluţie extractivă. Precizăm că această din urmă metodă este aplicabilă numai la flori de *Tagetes patula* foarte bogate în patuletrină.

Procedeele elaborate constau din : extragerea plantei prin percolare sau la Soxhlet cu alcool etilic sau metilic şi debarasarea extractului alcoolic de substanţe balast şi o parte din patuletină prin extracţie cu eter de petrol, eter etilic sau cloroform. Soluţia alcoolică astfel purifi-

cată, fie că se trece pe coloană de poliamid, fie că se precipită cu acetat de plumb.

Patuletrina obținută prin ambele metode se prezintă sub formă de cristale aciculare, galben-citrin cu p.t. = 257—258° (Koffler), solubilă în apă, alcool etilic, alcool metilic, eter acetic, insolubilă în cloroform și eter etilic.

Identitatea și puritatea patuletrinei obținute de noi a fost verificată prin combustie, cromatografie pe hîrtie și în strat subțire, prin spectrele de absorbție în U.V. și I.R. și prin spectrul de rezonanță magnetică nucleară, în comparație cu substanța etalon [1].

De asemenea, s-a preparat derivatul acetilat al patruletrinei, care se prezintă sub formă de cristale albe, aciculare, cu p.t. 158—160° (Koffler). Pentru a verifica identitatea derivatului acetilat, s-a efectuat spectrul de rezonanță magnetică nucleară. Analiza a arătat că produsul este un octoacetat de patuletrină.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. *Prepararea patuletrinei*

a) 100 g flori de *Tagetes patula L.*, fără involucru pulverizate (sita IV) se extrag la Soxhlet, cu alcool metilic 90%, timp de 10—12 ore. Extractul metanolic se concentrează la presiune redusă, la volum mic (circa 50 ml). Se macerează cu 200 ml apă caldă, pe baie de apă, timp de 1 oră. Se filtrează prin vată. Operația se repetă încă odată, apoi se lasă la răcitor timp de 12 ore, în care timp depun substanțele balast. Se filtrează, iar soluția limpede se aduce într-o pîlnie de separare și se extrage cu eter de petrol (circa 500 ml), pînă ce eterul trece incolor. Se repetă operația cu cloroform (circa 400 ml). Soluția hidroalcoolică se extrage apoi cu eter acetic, pînă cînd eterul acetic trece incolor (circa 2 000 ml). Soluția extractivă de eter acetic se concentrează la presiune redusă. Prin concentrare depune o pulbere cristalină, de culoare galbenă-maronie (Rd. = 0,490 25 g la 100 g plantă).

0,490 25 g pulbere cristalină, care este un amestec de patuletină și patuletrină se solvă în 3 ml metanol și se trece pe o coloană de poliamid (Ultramid K 228 BM 2 Fa BASF Ludwighafen), prelucrat după metoda lui Hörhammer (6, 7), lungă de 45 cm, cu diametru 3 cm. Se eluează cu alcool metilic. Se recoltează 30 de fracțiuni a cîte 10 ml. Fiecare fracțiune se cromatografiază pe placă de poliamid. Fracțiunile 4—11, prin concentrare, depun o substanță cu fluorescență galbenă și Rf. = 0,53 corespunzătoare patuletrinei (Rd. = 0,154 7 g); fracțiunile 13—16 depun, prin concentrare, o pulbere cristalină, formată din patuletină și patuletrină (Rd. = 0,029 9 g), iar fracțiunile 17—30 depun o substanță, care la U.V. are un singur spot cu fluorescență galbenă-brună și Rf. = = 0,21, corespunzătoare patuletinei (Rd. = 0,080 g).

Patuletrina obținută prin această metodă are p. t. 257—258°, un singur spot, atît la cromatografia pe hîrtie, cît și în strat subțire.

	$C_{22}H_{22}O_{13} \cdot H_2O$ (512,41)			
Calculat :	$C_{51,57}$	$H_{4,73}$	$1.OCH_3$	6,06
Găsit :	51,52	4,64		6,08

[1] Mulțumim prof. dr. L. Hörhammer, care ne-a pus la dispoziție patuletrină pură.

b) 100 g flori de *Tagetes patula L.* (fără involucru), pulverizate (sita IV), se extrag prin percolare cu alcool etilic, pînă cînd alcoolul trece aproape incolor. Extractele alcoolice după filtrare la presiune redusă se concentrează la volum mic (circa 50 ml). Se aduc într-o pîlnie de separare și se extrag cu eter de petrol cu p. f. 60—70°, pînă cînd eterul de petrol trece incolor (circa 500 ml). Soluția hidroalcoolică se extrage apoi cu eter etilic, pînă ce eterul trece incolor (circa 600 ml). Soluția alcoolică astfel extrasă se precipită cantitativ cu o soluție de acetat de plumb 10%. Precipitatul roșu-cărămiziu obținut se filtrează, se usucă și se suspendă în circa 50—60 ml alcool metilic. Soluția metanolică se tratează cu hidrogen sulfurat ; se formează un precipitat negru, care se filtrează. Soluția metanolică, de culoare galbenă, obținută după filtrare, se concentrează la presiune redusă. Prin concentrare depune un precipitat galben citrin (Rd. = 1,01 g la 100 g plantă). Patuletrina se purifică recristalizînd-o din alcool metilic (15 ml). Prin concentrarea soluției alcoolice depune patuletrina sub formă de cristale aciculare de culoare galbenă-citrin cu p. t. 257—258° (Koffler).

$C_{22}H_{22}O_{13} \cdot H_2O$ (512,41).

Calculat :	$C_{51,57}$	$H_{4,73}$	$1.OCH_3$	6,06
Găsit :	51,52	4,64		6,08

2. *Cromatografia pe hîrtie*

Hîrtie Schleicher-Schull 2 043 B

Solvenți :

A. butanol-acid acetic-apă (B.A.A.) 4 : 1 : 5

B. cloroform-acid acetic-apă (C.A.A.) 13 : 6 : 1

Timp de irigare 8—10 ore. Temperatura de lucru 20°. Tehnica de irigare, ascendentă. Reactiv de developare : soluție bazică de acetat de plumb (după D.A.B. 6.).

Pe cromatogramele obținute cu sistemul de solvenți A, examinate în U.V., patuletrina prezintă un spot cu Rf. = 0,46 cu fluorescență galbenă-portocalie, care se transformă în galben după pulverizare cu acetat bazic de plumb.

Pe cromatogramele obținute cu sistemul de solvenți B examinate în U.V., patuletrina prezintă un spot cu Rf. = 0,04 cu fluorescență portocalie, atît înainte, cît și după pulverizare cu acetat bazic de plumb.

3. *Cromatografia în strat subțire*

a) *Cu poliamid :* 12 g poliamid MN (după Stahl) se amestecă cu 60 ml metanol. După amestecare, pasta se întinde pe 5 plăci 20 x 20 cm și se usucă la temperatura camerei. Pentru irigare s-a utilizat amestecul metanol-apă (95 : 5).

Timp de irigare = 20—30 de minute.

Patuletrina : Rf. = 0,53 în U.V., fluorescență galbenă ; după developare cu acetat bazic de plumb, fluorescență galbenă-portocalie.

Patuletina : Rf. = 0,21 în U.V., fluorescență galbenă brună, iar după developare cu acetat bazic de plumb fluorescență brună.

b) *Cu Kieselgel G. :* 10 g Kieselgel G și 22 ml apă pentru 5 plăci 20 x 20 cm. Se usucă la temperatura camerei timp de 10 minute, apoi la 105° timp de 30 de minute. Pentru irigare s-a utilizat amestecul

acetat de etil — metanol — apă (100 : 16,5 : 13,5). Timp de irigare = = 2 ore.

Patuletrina : Rf. = 0,42 in U.V., fluorescență brună-verzuie, iar după developare cu acetat bazic de plumb fluorescență galbenă-verzuie.

Patuletina : Rf. = 0,36 în U.V., fluorescență galbenă-brună, atît înainte, cît și după developare cu acetat bazic de plumb.

c) *Cu celuloză* : 12 g celuloză *(MN Cellulose pulver* 300 G, după Stahl) se amestecă cu 40 ml alcool metilic. Se amestecă foarte bine și se întinde pe 4 plăci, 20 x 20 cm. Se usucă la temperatura camerei. Pentru irigare s-a utilizat amestecul : butanol — piridină — apă (6 : 4 : 3). Developant : soluție de ftalat de anilină (7). Timp de irigare = 6 ore. Glucoza prezintă un spot cu Rf. = 0,40 la U.V., fluorescență brună.

4. *Spectrul de absorbție a patuletrinei în U.V.*

Determinarea absorbției în ultraviolet s-a efectuat în alcool metilic p.a., soluție 1,757 mg⁰/₀, în cuve de 1 cm, cu spectrofotometru Zeiss Opton—M_4Q_{11}.

Maxima 1	373 m μ	(10 g ε = 4,32) ;
Maxima 11	260 m μ	(10 g ε = 4,38) ;
minima 1	305 m μ	(10 g ε = 3,77) ;
minima 11	240 m μ	(10 g ε = 4,28).

5. *Spectrul de absorbție a patuletrinei în I.R.*

Spectrul în infraroșu a fost determinat cu ajutorul unui spectrofotometru Beckman IR_8 în pastilă în bromură de potasiu (0,0012 g patuletrină și 0,150 g KBr).

6. *Spectrul de rezonanță magnetică nucleară a patuletrinei*

Analiza s-a efectuat cu *Analytical spectrometer NMR* $A_{60}A$.

Soluție de patuletrină în CCl_4.

Concentrația : 50 mg patuletrină în 0,5 ml CCl_4.

Spectrul de rezonanță magnetică nucleară confirmă structura indicată în literatură.

7. *Prepararea derivatului acetilat*

0,114 4 g patuletrină, uscată la 110°, timp de 30 de minute, se menține la reflux, timp de 2 ore, pe baie de apă, cu 8 ml anhidridă acetică și 1,5 ml piridină. După ce se adaugă circa 5—7 ml alcool, se concentrează la presiune redusă la o temperatură maximă de 45—50°. Se repetă adăugarea de alcool și concentrarea la presiune redusă, pînă cînd amestecul nu mai are miros de anhidridă acetică și piridină. Prin concentrare se depune pe pereți un precipitat alb-murdar. Precipitatul se ia la reflux cu metanol p.a. (circa 5 ml) și foarte puțin cărbune, timp de 2 minute. Se filtrează, se concentrează și se lasă 48 de ore, la temperatura camerei. Acetatul de patuletrină se depune sub formă de cristale aciculare de culoare albă, foarte slab gălbui. Se recristalizează din metanol (Rd. = 49⁰/₀).

Acetatul de patuletrină se prezintă sub formă de cristale albe, aciculare, cu p. t. 158—160° (Koffler).

$C_{38}H_{38}O_{21} \cdot H_2O$ (848,724).

Calculat :	$C_{53,77}$	$H_{4,77}$	$8-COCH_3$	41,46
Găsit :	53,24	4,96		41,72

8. *Spectrul de rezonanță magnetică nucleară a acetatului de patuletrină*

Analiza s-a efectuat cu *Analytical spectrometer NMR* $A_{60}A$.

Soluție de acetat de patuletrină în cloroform deuterat ($CDCl_3$). Concentrația = 40 mg în 0,5 ml.

9. *Hidroliza cantitativă a patuletrinei*

0,088 7 g patuletrină se menține la reflux timp de 4 ore, pe baie de apă cu 15 ml acid clorhidric 12%. Produsul rezultat prin hidroliză prezintă un singur spot, cu Rf. = 0,21 (placă de poliamid) și p. t. 252—254° (Koffler), care corespund patuletinei (Rd. = 57,8%).

10. *Determinarea zahărului*

Soluția apoasă acidă de la hidroliză după separarea patuletinei se agită cu eter etilic, pînă cînd eterul trece incolor, apoi se neutralizează cu Ag_2O. Se formează un precipitat care se filtrează. Soluția neutră se aduce la sec, sub presiune redusă. Reziduul se ia cu apă la cald, se filtrează și se cromatografiază pe placă de celuloză. Se obține un singur spot de culoare brună-ultravioletă, cu Rf. = 0,40, corespunzător glucozei.

CONCLUZII

1. S-a extras patuletrina din flori fără involuem de *Tagetes patula L.*, varietate de tip *Pauciseriati bicolor*, stabilindu-se două procedee de izolare și purificare a acestei substanțe.

2. Identitatea și puritatea patuletrinei obținute a fost verificată prin cromatografia pe hîrtie și în strat subțire, spectrele de absorbție în U.V. și I.R. și spectrul de rezonanță magnetică nucleară, în comparație cu substanța etalon.

3. S-a preparat derivatul acetilat al patruletrinei și s-a determinat spectrul de rezonanță magnetică nucleară.

BIBLIOGRAFIE

1. TARPO E. — *Farmacia* (sub tipar).
2. MAATSCH R. — *Kulturpflanze*, 1962, nr. 3, p. 309.
3. BANNERJEE N. R., SESHADRI T. R. — *Proc. Ind. Acad. Sci.*, 1956, vol. 44 A, p. 284 ; *C.A.*, 1957, 8 084 a.
4. SHARMA R., ASCF. ZAMAN, KIDWAI A. R. — *Ind. J. Chem.*, 1964, vol. 2, p. 83 ; *C.A.*, 1964, 16 211 c. v. 60.
5. HÖRHAMMER L., WAGNER H., SALFNER B. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, vol. 13, p. 33.
6. HÖRHAMMER H. P. — *Dissertation*, München, 1966.
7. SALFNER B. E. — *Dissertation*, München, 1963.

Articol intrat în redacție la 3 octombrie 1967.

Indicele de clasificare : 615.32:615.782—012

RÉSUMÉ

Elena Tarpo — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'ISOLEMENT DE LA PATULÉTRINE DES FLEURS DE *TAGETS PATULA* L.

On extrait la patulétrine des fleurs sans involucre de *Tagetes patula* L., variété de type *Pauciseriati bicolor*. On a élaboré deux procédés d'isolement et de purification de cette substance.

Les procédés élaborés consistent dans les opérations suivantes : la plante est extraite par percolation ou au Soxhlet avec alcool éthylique ou méthylique ; l'extrait alcoolique est ensuite débarrasé des substances ballast et d'une partie de la patuletrine par extraction à éther de pétrole, éther éthylique ou chloroforme. On fait passer la solution alcoolique ainsi purifiée sur une colonne de polyamide ou bien on la précipite avec de l'acétate de plomb. La patulétrine obtenue est purifiée par cristallisation à partir du méthanol.

L'identité et la pureté de la patulétrine obtenue ont été vérifiée par chromatographie sur papier et en couche mince. Les spectres d'absorption en ultra violets et infra-rouges et le spectre de résonance magnétique nucléaire ont été comparés à la substance-étalon. On a préparé le dérivé acétylé de la patulétrine et on a déterminé le spectre de résonance magnétique nucléaire.

ZUSAMMENFASSUNG

Elena Tarpo — ZUR PATULETRINGEWINNUNG AUS DEN BLÜTEN VON *TAGETES PATULA* L.

Es wurde aus den involucrumlosen Blüten von *Tagetes patula* L. var. *Pauciseriati bicolor*, Patuletrin extrahiert. Zwei Verfahren zur Darstellung und Reinigung dieses Stoffes wurden erarbeitet. Diese bestehen in Extraktion der Pflanze durch Perkolation oder mit Äthyl- oder Methylalkohol im Soxhletapparat, dann Reinigung des alkoholischen Auszugs von seinen Ballaststoffen und Entzug eines Teiles des Patuletrins durch Extraktion mittels Petroläther oder Äthyläther oder Chloroform. Die so gereinigte alkoholische Lösung wird an einer Polyamidkolonne durchgelassen oder mit Bleiazetat ausgefüllt. Das derart erhaltene Patuletrin wird durch Auskristallisieren aus Methanol gereinigt.

Identität und Reinheitsgrad des dargestellten Patuletrins wurde mittels Papeir- und Dünnschicht-Chromatographie überprüft. Die Absorptionsspektren im Ultraviolett- und Ultrarotlicht und das magnetische Kernresonanzspektrum wurden mit dem Normalstoff verglichen. Es wurde ein Azetylderivat des Patuletrins hergestellt und sein magnetisches Kernresonanzspektrum bestimmt.

SUMMARY

Elena Tarpo — CONTRIBUTIONS TO THE ISOLATION OF PATULETRINE FROM THE FLOWERS OF *TAGETES PATULA* L.

Patuletrine was extracted from the flowers of *Tagetes patula* L. of the *Pauciseriati bicolor* type. Two processing methods were established for the isolation and the purification of this substance.

These methods consisted in : extraction by percolation or with a Soxhlet with aethylic or methylic alcohol, followed by purification with petroleum aether extraction, or by extraction with aethyl aether or chloroform. The alcoholic solution thus purified, is either forced through a polyamide column, or is precipitated with lead acetate. The patuletrine obtained by this method is purified further by crystallization from methanol.

The identity and the purity of the substance was verified by paper and by thin layer chromatography. Absorption spectra in ultra-violet light, as well as in the infra-red range and the nuclear magnetic resonance spectra, were compared to those of the etalonated substance. The acetylated derivative of patuletrine was prepared and its nuclear magnetic resonance spectrum was determined.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 2, anul 1968

Contribuţii la studiul acţiunii EDTA asupra celulei vegetale

Nota I. Influenţa EDTA asupra nucleolului

MARIA RETEZEANU

Lucrare efectuată în cadrul Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Se ştie că la puţin timp după punerea în evidenţă a proprietăţilor chelante ale EDTA şi stabilirea mecanismului său de acţiune, această substanţă a găsit o întrebuinţare şi ca stabilizant al unor soluţii injectabile, cît şi conservant al sîngelui.

Cercetările de biologie generală, făcute pe plan mondial, nu au întîrziat, însă, să arate că EDTA, în contact cu celula vie, produce, în funcţie de concentraţie, o serie de alterări structurale, unele reversibile, altele ireversibile, ceea ce a contribuit ca EDTA, în ultimii ani, să nu se mai folosească în conservarea sîngelui (11).

Faptul însă că cercetările s-au limitat numai la modificările pe care EDTA le provoacă la nivelul celulei ne-a determinat să întreprindem pe meristeme radiculare un studiu mai sistematizat al influenţei acestei substanţe asupra diverselor organite celulare. De asemenea, noi am considerat absolut necesare aceste cercetări, pentru că socotim că numai astfel se va putea sesiza mecanismul intim de acţiune al acestei substanţe la nivelul materiei vii, mecanism atît de discutat.

În lucrarea de faţă vom prezenta datele la care am ajuns urmărind acţiunea EDTA asupra nucleolului. Cercetările noastre s-au axat la început pe această organită nucleolară, deoarece, în urma studiilor făcute cu microscopia electronică, autoradiografie, cît şi de microscopia optică, nucleolul, datorită conţinutului său ridicat în ARN, are un rol important în procesele de sinteză biochimice ale proteinelor celulare.

CERCETĂRI PERSONALE

Studiile noastre au urmărit, atît variaţia dimensiunilor şi formei, cît şi modificările structurale pe care nucleolul le suferă sub acţiunea EDTA, punînd un deosebit accent pe ribonucleoproteine. În acest scop, am folosit metodele puse la punct de noi — una de impregnaţie argen-

tică, iar alta de colorație metacromatică a ARN nucleolar și citoplasmatic (2, 4, 6). Ele au fost făcute în paralel cu material ce nu a fost supus acțiunii EDTA.

MATERIAL ȘI METODĂ

În acest scop, am folosit plantulele de :

Triticum vulgare Vill., și *Lupinus albus* L.

Tehnica de lucru, fixatorii și coloranții folosiți au fost indicați de noi în lucrările anterioare (2—6), iar pentru o verificare mai amplă a rezultatelor obținute am însoțit cercetările și de fixări făcute cu soluția Benoit, iar unele din preparate le-am colorat, în plus, cu hematoxilină Heidenhain (10).

EDTA a fost experimentat în concentrațiile : 0,000 1 M ; 0,001 M ; 0,003 M și 0,009 M în apă bidistilată. Toate experimentările au fost efectuate la temperatura laboratorului (23—25°). Rădăcinile plantulelor au fost cufundate în aceste soluții un timp variabil (2, 6, 12, 24 și 48 de ore). După fiecare interval de timp, am secționat vîrfurile rădăcinii principale la o distanță de 5 mm pentru a le fixa.

REZULTATE

Pentru a putea sesiza cît mai bine acțiunea EDTA asupra nucleolului, vom descrie, mai întîi, această organită așa cum ne apare pe preparate provenind de la rădăcini netratate și apoi pe material supus acțiunii acestei substanțe.

Examenul microscopic al rădăcinilor de grîu martor a arătat :

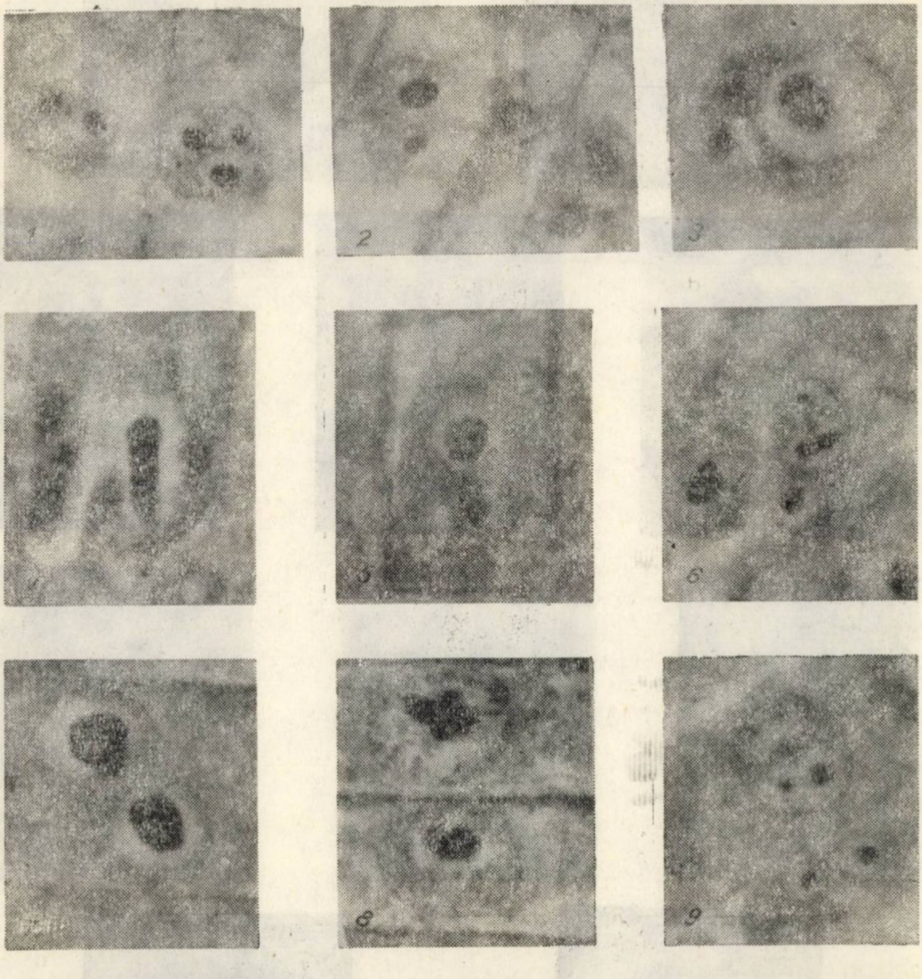
— În regiunea meristematică nucleii în repaus sau în interfază prezintă 1—3 nucleoli cu contur circular, oval sau alungit, uneori puțin neregulat (planșa 1, fig. 1, 2). De asemenea, aceste forme se mai observă la începutul profazei și sfîrșitul telofazei. În general, cînd nucleul are un singur nucleol, acest organit este mai mare, iar cînd sînt mai mulți, dimensiunile lor scad. În cazul rădăcinilor de lupin nesupuse acțiunii EDTA, se observă că nucleii prezintă un nucleol voluminos circular (planșa 2, fig. 1, 2).

De la început examenul microscopic al preparatelor provenind din materialul supus acțiunii EDTA ne-a arătat că, atît nucleolii din rădăcenile de grîu, cît și din cele de lupin suferă, sub acțiunea EDTA, modificări de volum.

Într-adevăr, studiile variațiilor în diametru ale nucleolilor sub acțiunea EDTA, făcute după metoda clasică, ne-au dus la rezultatele consemnate în tabelele I și II.

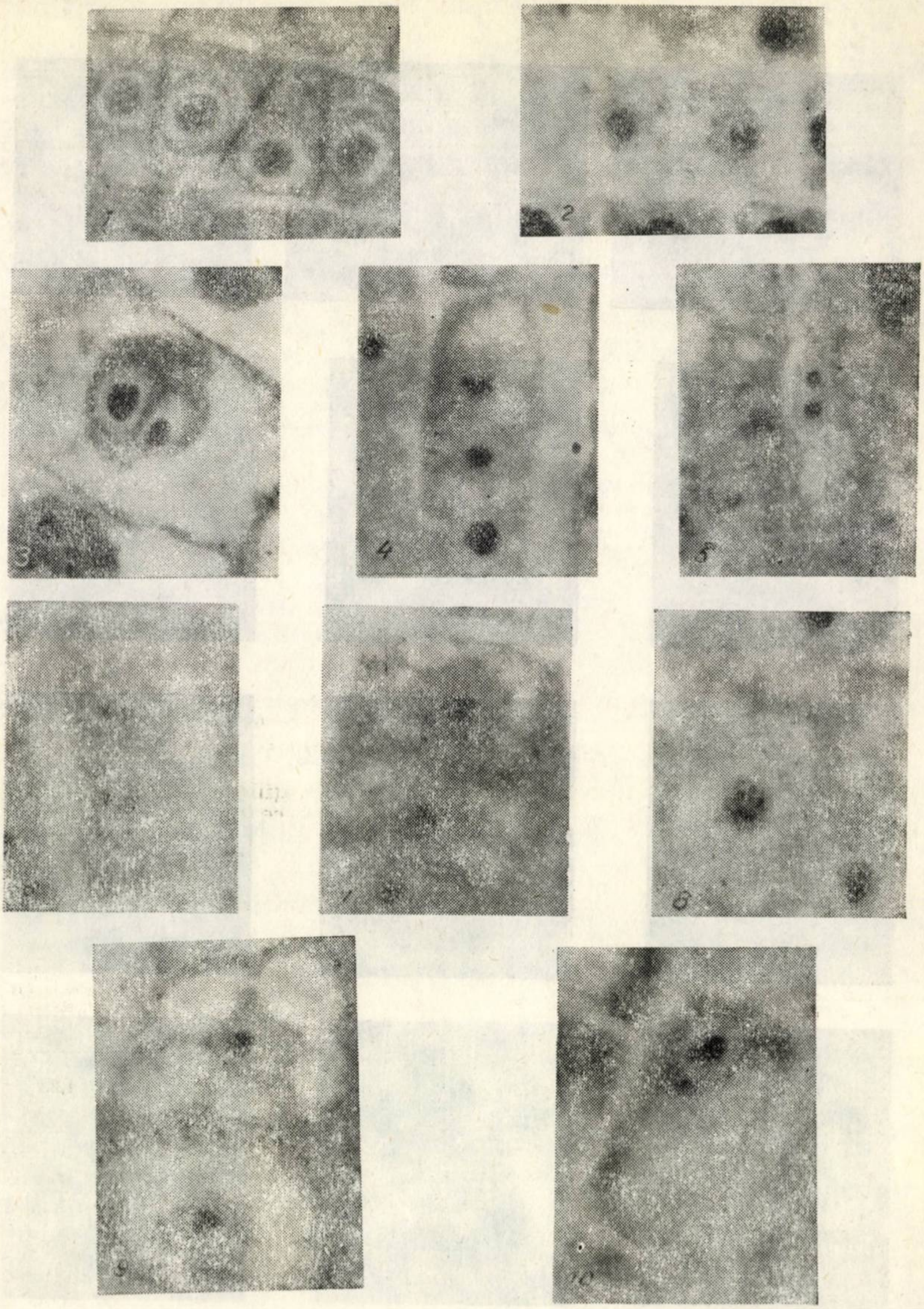
Subliniem că la lupin rezultatele sînt mult mai concludente, deoarece această plantă prezintă un singur nucleol, iar în cazul grîului determinările diametrului nucleolului le-am făcut examinînd nucleii, care conțin un singur nucleol. Din analiza datelor din aceste tabele, rezultă că în primele ore de acțiune, EDTA determină o mărire în volum a nucleolului, pentru ca apoi scăderea în volum a acestuia să se accentueze pe măsură ce durata de acțiune a lui se prelungește sau cu cît concentrația sa crește. Concomitent cu aceste variații de dimensiuni, se observă că nucleolul mai prezintă și variații de formă. Astfel, examenul microscopic al preparatelor obținute din vîrfurile rădăcinilor de grîu și lupin, supuse acțiunii EDTA timp de 2 ore, a arătat că, indiferent de concentrație, unii nucleoli măriți în volum sînt înconjurați de un halou evident (planșa I, fig. 3 ; planșa II, fig. 3). De asemenea, se mai observă că nucleolii din rădăcinile de grîu prezintă o serie de modificări ale formei lor. După cum se observă din microfotografiile din planșa I, nucleolii din rădăcinile de grîu pot lua sub acțiunea EDTA diverse forme, ce pot fi alungite (fig. 4), strangulate (fig. 5), în formă de halteră (fig, 6). Uneori se observă prezența unor înmuguriri (fig. 7) și într-un stadiu mai avansat pot lua forme colțuroase (fig. 8).

Și în cazul rădăcinilor de lupin supuse acțiunii EDTA după primele ore observăm modificări de formă (planșa II, fig. 3 și 4).



Planşa 1. — Microfotografii ale diverselor imagini nucleolare din rădăcinile de *Triticum vulgare* Vill. martor şi tratate cu EDTA.

Fig. 1, 2. — Imaginile nucleolului-martor. *Fig. 3—8.* — Imaginile nucleolilor care au suferit un timp variabil acţiunea EDTA (0,000 1 M—0,009 M) ; *Fig. 9—12.* — Nuclei plurinucleolari. Metoda de impregnare argentică şi postimpregnare aurică.



Planşa 2. — Microfotografii ale diverselor imagini nucleolare din rădăcinile de *Lupinus albus* L., martor şi tratate cu EDTA.

Fig. 1, 2. — Imaginile nucleolului martor. *Fig. 3—10.* — Aspecte ale modificărilor morfologice şi structurale ale nucleolilor sub acţiunea EDTA (0,000 1 M — 0,009 M). Metoda de impregnare argentică şi postimpregnare aurică şi coloraţia metacromatică.

După 6 ore de acțiune, observăm nuclei plurinucleolari, deoarece nucleolii măriți în volum încep să se fragmenteze, ajungînd astfel, cîte 4—7 nucleoli într-un nucleu (planșa I, fig. 9, 10, 11, 12). Același fenomen se observă și în cazul rădăcinilor de lupin, la care semnalăm numeroase celule cu 2 nucleoli (planșa II, fig. 5 și 6). Subliniem că în special în cazul atît al rădăcinilor de grîu, cît și de lupin, supuse un timp scurt acțiunii EDTA, se observă că în telofază, la începutul formării lor, nucleolii au o dispoziție foarte simetrică, fapt care pledează în sprijinul ipotezei că unii cromozomi îndeplinesc funcția de organizator de nucleoli.

După 12 ore de acțiune, se constată, la examinarea preparatelor, că nucleolii din rădăcinile de grîu sub acțiunea unei soluții de EDTA 0,003 M și-au diminuat

Tabelul I

Reprezentarea în µ a mediei diametrului nucleolilor de *Lupinus albus* L., tratați cu EDTA în diferite concentrații

Durata tratamentului (în ore)	EDTA 0,000 1 M	EDTA 0,001 M	EDTA 0,003 M	EDTA 0,009 M	Martor în apă bidistilată
2	3,17	2,95	2,99	2,70	2,74
6	2,89	2,31	2,60	2,74	
12	2,67	1,99	1,90	1,58	
24	1,58	1,30	+	+	

mult volumul, iar la concentrații de 0,009 M începe să apară fenomenul de picnoză, fenomen care în cazul rădăcinilor de lupin apare chiar de la concentrația 0,001 M.

După 24—48 de ore de la acțiunea EDTA, nucleolii se reduc considerabil de volum, iar la concentrații mari ei devin punctiformi.

În scopul precizării factorilor răspunzători de variațiile de volum și formă, suferite de nucleoli sub acțiunea EDTA, am completat cercetările și cu studiile

Tabelul II

Reprezentarea în µ a mediei diametrelor nucleolilor de *Triticum vulgare* Vill., tratați cu EDTA în diferite concentrații

Durata tratamentului (în ore)	EDTA 0,000 1 M	EDTA 0,001 M	EDTA 0,003 M	EDTA 0,009 M	Martor în apă bidistilată
2	4,19	3,34	3,06	4,02	4,22
6	4,64	4,28	4,37	4,32	—
12	3,72	3,32	3,16	2,14	
24	2,98	2,69	2,21	+	
48	2,38	2,28	1,58	+	

citologice, urmărind în special, prin cele două metode puse la punct de noi, comportarea acizilor ribonucleici (4, 6). Pentru a înțelege mai bine comportarea acizilor ribonucleici la acțiunea EDTA, vom prezenta, în linii mari, rezultatele obținute pe vîrfurile radiculare martor.

Examenul microscopic al preparatelor obținute din rădăcini de grîu martor ne-a arătat, în regiunea meristematică, prezența a 1—3 nucleoli, în interiorul cărora se observă numeroase granulații argentofile, în cazul în care s-a folosit procedeul de impregnație argentică, iar în cazul metodei de colorație metacromatică, granulații de natură ribonucleoproteică. De asemenea, aceste granulații de dimensiuni mult mai mici se observă și în citoplasmă, ele corespunzînd ribonucleoproteinelor ribozomale.

În rădăcinile de grîu și lupin supuse acțiunii EDTA, indiferent de concentrație, am observat că nucleolii, pe lîngă creșterea în volum, prezintă un halou accentuat, în interior numeroase granulații argentofile sau colorate intens metacromatic, dar de dimensiuni mai mici decît la martor.

Examenul microscopic al preparatelor provenind de la rădăcini supuse timp de 6 ore acțiunii EDTA, în concentrație de 0,009 M, a mai arătat că EDTA la această concentrație determină o migrare a ARN din nucleol în masa nucleului. Alterarea nucleolului este în funcție de timp și concentrație și ajunge treptat, treptat, pînă la dimensiunea unei granulații. Subliniem că nucleolii din regiunea scufei și din cea meristematică sînt mult mai sensibili la acțiunea EDTA decît cei din regiunea diferențiată. De asemenea, am mai constatat că nucleolii din regiunea scoarței reacționează mai repede la acțiunea EDTA decît cei din cilindrul central. Paralel cu examinarea nucleolului, am acordat o atenție deosebită și eventualelor modificări pe care le-ar prezenta citoplasma din regiunea meristematică, ținînd seama de mecanismul stabilit în ultimii ani, în legătură cu biosinteza proteinelor celulare, biosinteză în care ARN nucleolar are un rol important.

Într-adevăr am constatat că în funcție de timp și concentrație citoplasma se vacuolizează și se dispune parietal, o mică parte rămînînd în jurul nucleului (planșa II, fig. 10).

După primele ore de acțiune a EDTA, granulațiile de ARN sînt distincte (planșa II, fig. 7, 8), pentru ca după un timp mai îndelungat să devină difuze (planșa II, fig. 9). Este de presupus că asistăm la o fragmentare a macromoleculelor de ARN sub acțiunea EDTA. Această fragmentare are drept urmare apariția aspectului difuz și încetarea sintezei nucleoproteinelor.

DISCUȚII

Din cercetările noastre a reieșit că preparatele supuse acțiunii EDTA produc, atît modificări în dimensiunea și forma nucleolilor, cît și structura lor.

În stadii timpurii, modificările se caracterizează prin :

— condensarea componentelor structurale ale nucleolilor, mărirea volumului și alterarea structurii sale ;

— în prezența EDTA timp mai îndelungat, nucleolii se alterează în întregime, lăsînd în urma lor zone mai omogene, lipsite de componentele structurale existente în nucleoli. Aceleași constatări le-au făcut și alți autori (8, 14), studiind acțiunea Actinomycinei D asupra nucleolilor din culturile de celule renale de *Papio papio*, precum și acțiunea Alfatoxinei asupra celulelor hepatice de șobolan (1), modificări care sînt asemănătoare cu cele observate de noi în acțiunea EDTA la vegetale. Acești autori arată că în toate cazurile, constituenții normali ai nucleolului, fibrilele și granulele ce conțin ARN ca și proteinele matricei nucleolare se separă în zone distincte. Ei au propus, pentru aceste modificări, termenul de *segregare nucleolară*, în vederea caracterizării acestui fenomen ce dă naștere unei entități morfologice bine caracterizate (13).

Unii autori (1) consideră că segregarea nucleolară este expresia morfologică a tulburărilor profunde a funcției nucleolare, în special în ceea ce privește metabolismul acizilor nucleici, iar leziunile citoplasmatice nu sînt decît consecința tardivă a inhibiției sintezei nucleolare.

Am văzut că nucleolul, înainte de a-și pierde structura, suferă modificări morfologice considerabile ca : înmuguriri, formarea de sateliți etc. și apoi alterarea lor.

De asemenea, am mai subliniat că în timpul acțiunii EDTA, ARN nucleolar se colorează intens metacromatic, iar după un timp mai îndelungat difuzează în afara acestei organite. Plecînd de la constatările făcute de numeroși cercetători și în special de Perry (12) că ARN nucleolar este un precursor al ARN ribozomic, se poate admite că modificările pe care le suferă citoplasma se datoresc, în realitate, inhibării

funcţionării ARN nucleolar, iar nucleolul, fiind — după cum am amintit — un sediu important al sintezei ARN.

Modificările structurii nucleolare semnalate de noi, care au loc în momentul lezării biochimice, aduc un argument în plus asupra relaţiilor dintre modificările morfologice şi cele ale activităţii biochimice.

După un tratament mai prelungit, nucleii par goi sau cu resturi nucleolare, modificări ce au fost considerate ca fiind *post mortem* (14).

Kaufmann şi McDonald arată că EDTA ar mai avea o acţiune importantă, probabil indirectă, asupra ARN (8, 9).

Ei menţionează că după o tratare îndelungată cu EDTA a vîrfurilor de rădăcini de ceapă, se constată o descreştere marcată de ARN în întreaga celulă; ARN devine mai bazofil, mai multe grupări de acid fosforic devenind utile acestui tratament. Punerea în libertate a grupărilor fosforil cu acţiunea EDTA explică coloraţia intensă pe care noi am observat-o în nucleolii examinaţi pe preparate după metoda metacromatică pusă la punct de noi (7).

CONCLUZII

Ansamblul rezultatelor descrise mai sus ne permit să tragem următoarele concluzii generale:

1. EDTA în concentraţii de 0,000 1—0,009 M produce modificări, atît în forma şi dimensiunile nucleolului, cît şi în structura sa.

2. În primele 2 ore de acţiune această substanţă produce o creştere apreciabilă în volum a acestei organite nucleare; în orele următoare de acţiune nucleolul îşi micşorează volumul şi chiar se fragmentează.

3. EDTA, în concentraţiile amintite, produce o fragmentare a ribonucleoproteinelor, atît din nucleol, cît şi din citoplasmă.

4. Fragmentarea ribonucleoproteinelor nucleolare este urmată de o difuzare a lor în citoplasmă.

5. Sub acţiunea EDTA ribonucleoproteinele îşi măresc afinitatea pentru albastru de Toluidin (0), probabil prin punerea în libertate a unui număr mai mare de grupări fosforil libere.

Sensibilitatea componentelor celulare la EDTA, raportată la aceeaşi concentraţie de substanţă variază de la specie la specie.

BIBLIOGRAFIE

1. BERNHARD W., FRAYSSINET CH., LAFARGE CHRISTIANE, ELIANE LE BRETON — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1965, vol. 261, p. 1 785.
2. CONSTANTINESCU GR. D. — *Bull. Acad. roum. Scţ. Sci.*, 1940, vol. 23, p. 1.
3. CONSTANTINESCU GR. D., MARIA RETEZEANU, RODICA OŢELEANU, MARGARETA CONSTANTINESCU — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1964, vol. 259, p. 857.
4. CONSTANTINESCU GR. D., MARIA RETEZEANU, RODICA OŢELEANU, MARGARETA CONSTANTINESCU — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1964, vol. 259, p. 3 813.
5. CONSTANTINESCU GR. D., MARIA RETEZEANU, RODICA OŢELEANU, MARGARETA CONSTANTINESCU — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1965, vol. 260, p. 6 667.
6. CONSTANTINESCU GR. D., MARIA RETEZEANU, RODICA OŢELEANU, MARGARETA CONSTANTINESCU — *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1966, vol. 262, p. 2 525.
7. DUMITRESCU M. S. — *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1965, vol. 16, p. 595.
8. KAUFMANN P. B. — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1957, vol. 43, p. 255.

9. KAUFMANN P. B., Mc DONALD — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1957, vol. 43, p. 262.
10. LANGERON M. — *Précis de Microscopie*, 1942, p. 526 şi 1 099.
11. LAURENT D., SPROVIERI L., PRIGENT C., JAULMES B. — *Presse méd.*, 1962, vol. 70, p. 371.
12. PERRY R. P. — *Exp. Cell. Res.*, 1963, vol. 29, p. 400.
13. REYNOLDS R. C., MONTGOMERY P. O. B., KARNEY D. H. — *Cancer Res.*, 1963, vol. 23, p. 535.
14. SCHOEFL I. GUTTA — *J. Ultrastructure Res.*, 1964, nr. 10, p. 224.

Articol intrat în redacţie la 16.VI.1967.

Indicele de clasificare : 615.732.9

RÉSUMÉ

Maria Retezeanu — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'ACTION DE L'EDTA SUR LA CELLULE VÉGÉTALE. NOTE I. INFLUENCE DE L'EDTA SUR LE NUCLÉOLE

L'auteur a effecuté une étude systématisée de l'influence de l'EDTA sur le nucléole. Ces recherches ont démontré que, en fonction de la concentration de la solution d'EDTA et de la durée de l'action, le nucléole présente d'abord une augmentation de volume, ensuite une modification de sa forme et, finalement, une fragmentation, menant à l'apparition de noyaux à nombreux nucléoles. Au bout d'un laps de temps assez long, le noyau réduit considérablement son volume, et devient punctiforme.

En outre, on a pu préciser que l'EDTA provoque des modifications dans la structure du nucléole, qui sont caractérisées par une fragmentation des macromolécules d'acides ribonucléiques et que cette fragmentation est suivie par leur diffusion dans le cytoplasme.

ZUSAMMENFASSUNG

Maria Retezeanu — ZUR EDTA- WIRKUNG AUF DIE PFLANZENZELLE. I. MITTEILLUNG, DIE EDTA-WIRKUNG AUF DEN NUCLEOLUS

Verfasserin führte eine systematisierte Untersuchung über den Einfluss von EDTA auf den Nucleolus durch. Diese zeigte dass der Nucleolus in Abhängigkeit von der Konzentration der EDTA-Lösung unr der Einwirkungsdauer zu nächst eine Grössenzunahme, dann eine Änderung der Form schliesslich eine Zerbröckelung erleidet, die zum Auftreten von Kernen mit vielfachen Nukleolen fürt. Nach einer längeren Zeit verkleinert der Nucleolus in bedeutendem Masse sein Volumen bis zur Grösse eines Punktes.

Es konnte weiterhin festgestellt werden, dass EDTA Veränderungen in der Struktur des Nucleolus hervorruft, die gekennzeichnet sind durch Teilung der Ribonukleinsäure-Makromoleküle, die von einer Zerstreuung derselben im Zytoplasma gefolgt ist.

SUMMARY

Maria Retezeanu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ACTION OF EDTA ON THE VEGETAL CELL. I. THE INFLUENCE OF EDTA ON THE NUCLEOLUS

The author carried out a systematic study on the influence of EDTA on the nucleolus. These study showed that according to the concentration of the solution and the time of action, the nucleolus will show at first an icrease of volume, then a change of its form and finally a fragmentation leading to the apparition of pluri-nucleolated nuclei. After a time, the volume of the nucleolus is considerably diminished and it will become point-like.

At the same time it was demonstrated that EDTA will also induce changes in the structure of the nucleolus, characterized by a fragmentation of the ribonucleic acid molecules, followed by a diffusion of the fragments in the cytoplasm.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 2, anul 1968

I. Dozarea clorhidratului de cisteină

H. BERAL, VIORICA STOICESCU, CORNELIA IVAN, P. ZUGRĂVESCU

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice
(director : prof. dr. docent P. Ionescu-Stoian)

Culometria, descoperită de Szebelledy și Somogyi în 1938, este o metodă electrochimică de analiză, bazată pe legile lui Faraday, cu ajutorul căreia se calculează cantitatea de substanță analizată, în raport cu cantitatea de electricitate ce a trecut prin sistem (1, 2, 3, 4), știut fiind că între aceste cantități există următoarea relație :

$$x = \frac{M}{Z.F.} Q \qquad (1)$$

unde :

x = cantitatea de substanță descompusă de cantitatea Q de electricitate ;

M = masa moleculară ;

Z = număr de sarcini electrice care iau parte la reacție ;

F = constanta lui Faraday (96 500 de culombi sînt necesari pentru descompunerea unui echivalent – gram substanță).

Ținînd seama de relația (1) și respectînd condiția ca randamentul de reacție al curentului electric să fie de 100% cantitatea de substanță se calculează astfel :

$$\frac{\text{i. t.}}{96\,500 \text{ culombi}} = \frac{\text{x grame substanță}}{\text{echivalentul gram al substanței x}} \qquad (2)$$

unde :

i = reprezintă intensitatea curentului în amperi ;

t = timpul în secunde.

Din relația (2) se deduce :

$$x = \frac{\text{i. t. E}}{96\,500} \qquad (3)$$

în care :

$\frac{E}{96\,500}$ reprezintă cantitatea de substanță corespunzătoare unei cantități de electricitate de 1 culomb și poartă numele de echivalent electrochimic.

Deci cantitatea de substanță determinată se obține din produsul dintre intensitatea curentului, timpul de trecere a curentului și echivalentul electrochimic.

Schema de principiu a unui culometru este redată în fig. 1 și cuprinde : circuit de curent continuu (I), care se aplică electrozilor de lucru (E), potențiometru pentru determinarea punctului final (II) și releu pentru măsurarea timpului (III).

În cazul nostru, neavînd releu, timpul de trecere a curentului prin sistem s-a măsurat cu cronometrul, iar întreaga instalație a fost realizată astfel (fig. 2) :

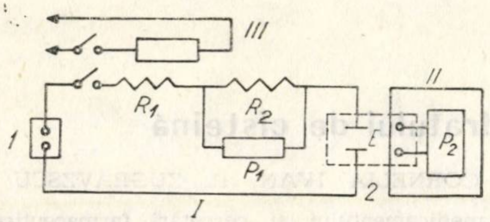


Fig 1.

1 — sursă de curent continuu stabilizat ; 2 — celulă culometrică ; P_1, P_2 — potențiometre pentru măsurarea curentului ; R_1, R_2 — rezistența pentru menținerea curentului la valoare constantă.

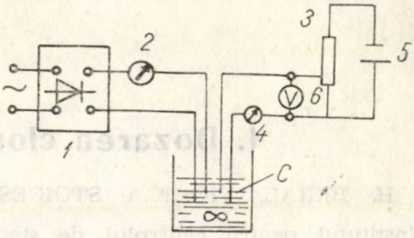


Fig. 2.

1 — redresor de curent ; 2 — miliampermetru ; 3 — divizor de potențial ; 4 — microampermetru ; 5 — acumulator 2 v ; 6 — voltmetru ; C — celula de titrare.

— sursa de curent continuu s-a obținut prin redresarea curentului de la rețea la 30—50 V, avînd posibilitatea de a se regla intensitatea la valori constante.

Ca dispozitiv pentru controlul intensității curentului s-a folosit un aparat de măsură — miliampermetru tip TKO 408 —, care poate fi reglat la diferite sensibilități, în funcție de ordinul de mărime ce trebuie măsurat.

Celula de electroliză care servește, în același timp, și ca vas de titrare — de reacție — este formată dintr-un pahar Berzelius, în care se introduc electrozii, fixați pe o placă (capac).

Electrozii formați din plăcuțe de platină de 4 x 6 x 0,2 mm sînt legați în circuitul de generare, iar electrozii formați din fire de platină de 0,5 mm sînt legați în circuitul de detectare amperometrică a punctului final. Pentru agitare s-a folosit agitatorul electromagnetic tip Juan.

Circuitul amperometric, pentru detectarea punctului de echivalență s-a realizat din : acumulator de 2V ; voltmetru pentru măsurarea tensiunii, un divizor de potențial pentru reglarea tensiunii de lucru la 0,1—0,2 V, un microampermetru cu scala de la 1—100 μA și cei 2 electrozi polarizabili din fire de platină amintiți mai sus.

În lucrarea de față ne-am propus aplicarea metodei culometrice la determinarea cisteinei — acidului mercaptoaminopropionic, cu formula chimică (5) HS — CH_2 — CH (NH_2) — COOH.

Sub forma de clorhidrat, cisteina cristalizează cu o moleculă de apă. Se prezintă ca o pulbere cristalină cu punctul de topire 175—178°, cu descompunere, solubilă în apă și în alcool.

Soluția apoasă este puțin stabilă la aer, oxidîndu-se la cistină, iar prin oxidare mai energică se formează acidul cisteic.

Pentru dozarea cisteinei literatura prevede diferite metode ca : dozarea azotului (6, 7), dozarea grupării aminice prin metoda Sörensen (8), cît și metoda de dozare în mediu neapos preconizată de Kolthoff (9).

Din metodele mai recente, cităm : metoda polarografică (4), metoda cromatografică și metodele colorimetrice, cu aplicație la amestecuri de medicamente (8 ; 10).

Metoda iodometrică (directă și indirectă) propusă de A. Kekule și E. Linnman este bazată pe oxidarea grupării mercaptanice cu iod (10).

În literatură se mai menționează o micrometodă amperometrică (11 ; 12), precum și unele încercări de dozare culometrică (13) cu mercur generat electrolitic.

Tabelul I

Rezultatele obținute la dozarea culometrică a cisteinei (clorhidrat) ; echivalentul chimic = 29,27

Nr. crt.	Volumul soluției 0,2⁰/₀₀ luată în lucru	I în mA	T în secunde	Rezultate %	Abateri față de medie
1	5 (1 mg)	25	130	98,58	−0,57
2	5	25	130	98,58	−0,57
3	5	25	132	101,1	+0,95
4	5	25	130	98,58	−0,57
5	5	25	131	99,33	+0,18
6	5	30	108,5	98,7	−0,45
7	5	30	108,8	99	−0,15
8	5	30	109	99,2	+0,05
9	5	30	109	99,2	+0,05
10	5	30	109	99,2	+0,05
				M = 99,15	

Sm = 0,161 $\alpha = 0,95$ $t\alpha = 2,26$ A = 99,15 ± 0,36

Noi am studiat aplicarea metodei culometrice și am stabilit condițiile optime de determinare cantitativă a cisteinei.

Principiul metodei constă în oxidarea cisteinei la acid cisteic cu brom generat electrolitic, într-o celulă culometrică în care, în prezența substanței de determinat, mai există în soluția apoasă clorură de amoniu și bromură de potasiu în mediu de acid clorhidric.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi necesari :

— acid clorhidric 10% ;

— bromură de potasiu 5% ;

— clorură de amoniu 5%.

TEHNICA DE LUCRU

Se cîntăresc exact 0,10 g substanță și se dizolvă în apă la balon cotat de 500 ml ; 5 ml din această soluție (1 mg substanță) se aduce în celula de titrare, în care se află 10 ml soluție bromură de potasiu 5%, 10 ml acid clorhidric 10% și 5 ml clorură de amoniu 5%. Se introduc electrozii în soluție, se polarizează electrozii pentru detectarea punctului de echivalență la 200 mV cu ajutorul acumulatorului și a divizorului de potențial. Se închide circuitul electric sincronizat cu declanșarea cronometrului, se notează intensitatea indicată de miliampermetru și se urmărește la microampermetru momentul în care începe creșterea intensității curentului. În acest moment se întrerupe circuitul sincronizat cu oprirea cronometrului. Se notează timpul în secunde. În prealabil se efectuează o probă martor, stabilind intensitatea potrivită reacției.

Pentru un culomb corespund 0,0 003 034 g cisteină.

Calculul se face după formula $\frac{I \times T \times 0{,}0\ 003\ 034}{G}$

Rezultatele obținute sînt redate în tabelul I.

DISCUȚII

Soluția care se supune electrolizei, formată din bromura de potasiu, clorură de amoniu, acid clorhidric și substanță de determinat suferă următoarele modificări în prezența curentului electric: bromura de potasiu este descompusă electrolitic în ioni de brom și ioni de potasiu, care sînt atrași de electrozii respectivi, unde se descarcă de sarcina electrică, trecînd în brom molecular la anod și H_2 la catod (potasiul reacționează cu ionii apei, formînd KOH și H_2 rămîne liber la catod).

Bromul în prezența cisteinei reacționează astfel:

$$RSH + Br_2 \longrightarrow R-S-S-R + 2\ HBr$$

$$R-S-S-R- + 5\ Br_2 + 6\ H_2O \longrightarrow 2\ R-SO_3H + 10\ HBr$$

Din reacțiile de mai sus se poate vedea că pentru două molecule de cisteină sînt necesare 6 molecule de Br_2, de unde rezultă că echivalentul chimic este a 6-a parte din greutatea moleculară.

Pentru ca determinările culometrice să se efectueze în condiții optime, se impune ca randamentul curentului să fie 100%, adică cantitatea de brom generată electrolitic să reacționeze total cu substanța de determinat, iar viteza de generare a bromului să corespundă vitezei reacției de oxidare. Aceasta ne-a determinat să studiem o serie de parametri, care influențează determinarea ca: intensitatea curentului, volumul și concentrația soluției de electrolit.

S-a lucrat cu volume de 20—40 ml, în care cantitatea de bromură de potasiu, clorură de amoniu și acid clorhidric a fost diferită, constatînd că rezultate mai bune se obțin la un volum de 25 ml, folosind 10 ml soluție bromură de potasiu 5%, 5 ml soluție clorură de amoniu 5% și 10 ml acid clorhidric 10%. Cantitatea de cisteină luată în lucru a fost de 0,5—1 mg.

Lucrînd la diferite intensități de curent, s-a constatat că rezultate optime se obțin la intensități de 25—30 mA.

În timpul reacției de oxidare-reducere se observă în circuitul de detectare a punctului de echivalență o variație de curent, și anume: la început, microampermetrul arată o slabă creștere a curentului, iar în apropierea punctului de echivalență se înregistrează un minim, pentru ca apoi să se observe o creștere bruscă, care indică apariția bromului în exces. Aceasta este curbă caracteristică a titrărilor cu brom generat electrolitic (fig. 3).

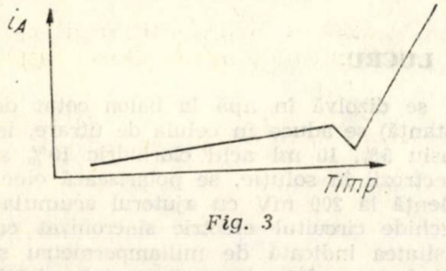


Fig. 3

Se știe că în circuitul amperometric cu 2 electrozi indicatori polarizați nu trece curent electric decît în prezența ambilor termeni a reacției redox. În cazul de față apariția bromului molecular liber, în prezența ionului brom aflat tot timpul în soluție, determină un flux de electroni, care permite trecerea curentului electric.

AVANTAJELE METODEI

Cu ajutorul metodei culometrice se pot determina cantități foarte mici de substanță, de ordinul microgramelor. Noi am lucrat cu 0,5—1 mg, dar se poate lucra și cu cantități mult mai mici. Precizia se datorește faptului că se pot măsura cu multă ușurință un curent de cîțiva miliamperi și timpul în secunde.

Se poate lucra cu reactivi nestabili sau dificili de preparat, care, prin metodele volumetrice obișnuite, nu pot fi realizați, cum este în cazul de față bromul.

Titrarea culometrică se efectuează într-un timp foarte scurt (2—3 minute).

Metoda se pretează a fi automatizată cu multă ușurință.

CONCLUZII

S-a studiat o metodă analitică din domeniul electrochimiei, puțin utilizată în țara noastră în controlul medicamentelor.

Metoda este simplă, foarte rapidă și precisă. Ea a fost aplicată la dozarea clorhidratului de cisteină substanță.

Erorile sînt sub 1% la o cantitate de 1 mg substanță luată în lucru.

BIBLIOGRAFIE

1. LINGANE JAMES J. — Electroanalytical Chemistry Interscience, Publishers New-York, Londra, 1953.
2. CUTA F. — Coulometric Determinations, *Analyt. chim. Acta*, 1958, vol. 18 p. 45.
3. PATRIARCHE G. — Principes de l'analyse coulometrique, *J. Pharm. belg.*, 1965, vol. 7—8.
4. BĂNĂȚEANU I., CĂLUȘARU A., SLABU Z. — Metode fizico-chimice de analiză, Ed. tehnică, București, 1961.
5. * * * — The Merck Index of Chemicals and Drugs, ed. a VII-a, 1960.
6. * * * — Farmacopeea S.U.A., ed. a XVI-a.
7. * * * — odexul francez, ed. a VII-a.
8. NENIȚESCU C. D. — Chimia organică, vol. II, Ed. tehnică, București, 1960.
9. KOLTHOFF I. M., STEUGER S. A. — Volumetric Analysis, vol. II, Interscience Publishers, New-York, 1947.
10. HOUBEN WEIL — Analitische Methoden, vol. II, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1953.
11. VADILL A. G., GORNI G. — Determination of Cysteine With Ferricyamide by Amperometric Titration with two Polarized Electrodes. *Analyt. Chem.*, 1958, vol. 30, p. 1 069.
12. SARKAR RAY B. C., SIVARAMAN R. — Non Stationary Platinum Electrodes for the Amperometric Determination of Cysteine and Cystine, *Analyst*, 1956, vol. 81, p. 668.
13. PRZYBYLOVICZ E. P., ROGERS L. B. — Coulometric Titrations with Mercuri (I) and (II) Determinations of Secondary Amines and Mercaptans, *Analyt. chim. Acta*, 1958, vol. 18, p. 596.

Articol intrat în redacție la 5.VIII.1967.

Indicele de clasificare : 547.466.8 : 541.135

RÉSUMÉ

H. Beral, Viorica Stoicesco, Cornelia Ivan, P. Zugrăvesco — I. DOSAGE DU CHLORHYDRATE DE CYSTÈINE

Les auteurs ont élaboré une méthode de dosage culométrique de la cystéine fondée sur l'oxydation de cette dernière par l'acide cystéique avec du brome engendré par voie électrolytique. On travaille avec de petites quantités, d'environ 1 mg, à un courant de 25 mA, en solution de bromure de potassium, chlorure d'ammonium et acide chlorhydrique, avec la détection du point d'équivalence par la méthode ampérométrique à deux électrodes indicatrices en platine polarisées à 200 mV.

Les résultats obtenus sont bons, l'erreur établie par le calcul statistique étant de ± 0,36 gamma. La méthode est simple, précise et très rapide, la durée d'une détermination étant de 2—3 minutes.

ZUSAMMENFASSUNG

H. Beral, Viorica Stoicescu, Cornelia Ivan, P. Zugrăvescu — I. DIE MANGENMÄSSIGE BESTIMMUNG VON CYSTEINUM HYDROCHLORICUM

Verff. erarbeiteten ein Verfahren zur coulometrischen Bestimmung von Zystein, das auf Verwandlung desselben in Zysteinsäure durch Oxydation mit elektrolytisch erzeugten Brom beruht. Es wird mit kleinen Mengen, etwa 1 mg, mit einem Strom von 25 mA, in einer Lösung von Kalibromid, Ammoniumchlorid und Salzsäure gearbeitet und mittels amperemetrischen Verfahrens mit zwei auf 200 mV polarisierten Platinelektroden der Gleichwertigkeitspunkt bestimmt.

Die erzielten Resultate sind gute ; die durch statistische Berechnung festgestellte Fehlergrenze liegt bei ± 0,36. Das Verfahren ist einfach, genau und sehr rasch ; eine Bestimmung dauert 2—3 Minuten.

SUMMARY

H. Beral, Viorica Stoicescu, Cornelia Ivan, P. Zugrăvescu — I. THE DOSAGE OF CYSTEINE HYDROCHLORIDE

The authors present a coulometric method for the dosage of cysteine based on the oxydation of this substance to cysteic acid with the aid of electrolytically generated bromide. Small amounts were employed, around one milligramme and 25 mA for solutions of potassium bromide, ammonium chloride and chlorhydric acid. The equivalence point was determined with the aid of the amperometric method by means of two electrodes of polarised at 200 mV.

The results obtained by the authors are satisfactory, the error, determined by statistics, being of ± 0,36. The method is simple, precise and very rapid, the determination does not exceed 2—3 minutes.

РЕЗЮМЕ

Х. Берал, Виорика Стоическу, Корнелия Иван, П. Зугравеску — СООБЩЕНИЕ I. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРГИДРАТА ЦИСТЕИНА

Авторы разработали метод цветового количественного определения цистеина, который основывается на окислении цистеина и его превращении в цистеиновую кислоту при помощи получаемого электролитическим путем брома. Для определения цистеина этим методом пользуются небольшими количествами, — приблизительно 1 мг, — при силе тока 25 мА, в растворе бромистого калия, хлористого амония и соляной кислоты, с определением точки эквивалентности при помощи амперометрического метода с двумя платиновыми электродами-индикаторами, поляризованными при 200 m V.

Были получены хорошие результаты, а допустимая погрешность, определенная при помощи статистических вычислений, равняется ± 0,35. Метод является простым, точным и весьма быстрым: определение продолжается всего 2—3 минуты.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 2, anul 1968

Consideraţii asupra preparării unui extract hidroalcoolic din frunzele de *Cynara scolymus*

ECATERINA NICHIFORESCU, D. WINTER, SANDA SAUVARD, CORNELIA STĂNESCU

Cercetările din ultimii 30 de ani au permis să se pună în evidenţă sau să se izoleze din *Cynara scolymus* numeroase substanţe, dintre care numai unele justifică acţiunea ei farmacologică. Mai importante sînt derivaţii orto-dihidroxifenolici ca cinarina (28, 29), acidul cafeic, acidul clorogenic (34), acidul neoclorogenic şi acidul 4-cafeilchinic (35) şi glicozidele flavonice, identificate în număr de şapte (11), din care s-au izolat cynarozida (207), scolymozida (20, 11) şi cynaratriosida (10). Din punctul de vedere al acţiunii coleretice, s-au studiat îndeosebi cinarina, acidul cafeic şi acidul clorogenic, stabilindu-se că activitatea descreşte în ordinea enumerării lor (31). S-a constatat, de asemenea că cinarina acţionează asupra diurezei şi metabolismului colesterolului, că este hepatoprotectoare, antibacteriană etc. (31). Unii autori atribuie un rol farmacologic şi acidului glicolic, acidului gliceric (4), glicozidelor flavonice (9) sau substanţei „C" de natură polipeptidică, citată de Roulier (33).

Substanţele din seria derivaţilor ortodihidroxifenolici, în special acidul clorogenic şi acidul cafeic au un rol important şi în biochimia plantelor ca substrat pentru unele sisteme enzimatice cu rol în respiraţia plantei (2, 3, 5, 27) sau în sistemul ei de apărare în leziuni mecanice (38), infecţii microbiene (14), virotice (30) sau micotice (6). Se consideră că aceşti derivaţi fac parte din sisteme enzimatice de tip polifenoloxidază (1, 12, 18, 21), citocromoxidază (17, 36) sau endoxidază (15). De altfel, în frunzele de *Cynara scolymas* a fost evidenţiată o oxidază termorezistentă, o catalază, oxigeneza Onslow şi o peroxidază (16, 32). Este de aşteptat, deci, ca aceşti derivaţi să fie sensibili la acei factori care influenţează activitatea enzimatică, în special temperatura şi umiditatea.

Din studiile noastre de pînă acum, s-a stabilit dinamica de acumulare a derivaţilor ortodihidroxifenolici pe organe vegetale (23) şi perioada de vegetaţie (24), precum şi variaţia lor în timpul uscării produsului vegetal (24). De asemenea, s-au studiat diferite procedee de stabilizare, constatîndu-se că, prin tratarea plantei proaspete cu vapori de alcool, se obţine o stabilizare completă şi ireversibilă, în timp ce folosind inhibitori chimici stabilizarea este reversibilă (25). Într-adevăr, materialul uscat, nestabilizat sau stabilizat cu inhibitori chimici, pus în condiţii favorabile de umiditate şi temperatură, condiţii existente în timpul preparării unui extract apos sau hidroalcoolic, pierde o parte din principiile active, pierdere ce este în funcţie de natura mediului, timp şi temperatură (25). Prin studiul dinamicii de extracţie la rece a frunzelor de *Cynara scolymus* cu alcool de 50°, s-a constatat că în timpul extracţiei are loc o pierdere în derivaţi ortodihidroxifenolici de aproximativ 20% (26). Plecînd de la premisa că această pierdere este rezultatul unei activităţi enzimatice, s-au studiat condiţiile practice prin care să se împiedice acest proces. Desigur că o soluţie ar fi prelucrarea plantei proaspete stabilizată cu vapori de alcool şi extrasă imediat după recoltare, însă acest lucru nu este totdeauna, practic, posibil. De aceea s-a experimentat extracţia materialului vegetal cu un solvent care conţine în soluţie o substanţă ce împiedică acti-

vitatea enzimatică ca inhibitor chimic sau prin modificarea de pH. În alegerea acestor substanțe s-a ținut seama de natura sistemului enzimatic oxidoreducător, de natura substratului și de faptul că extractul rezultat servește, în continuare, la prepararea unor produse administrate intern. Dintre substanțele folosite în acest scop s-a ales clorura de sodiu (39), metabisulfitul de sodiu (19), sulfatul de magneziu, sulfatul de sodiu (39) și acidul citric, în soluție de alcool de 50°, în concentrație de $5{,}10^{-2}$M. Materialul uscat, nestabilizat s-a menținut în soluțiile menționate timp de 4 ore, după care probele s-au stabilizat și dozat integral prin metoda fotocolorimetrică cu reactiv Arnow (22). În aceste condiții, se observă o inhibare parțială a procesului de degradare (tabelul I).

Tabelul I

Extragerea frunzelor uscate de *Cynara scolymus L.* cu soluții hidroalcoolice de inhibitori chimici

Soluție hidroalcoolică stabilizantă	Scăderea medie în ortodihidroxifenolici (%)
Acid citric	7,23
Metabisulfit de sodiu	14,37
Clorură de sodiu	20,31
Sulfat de magneziu	14,29
Sulfat de sodiu	14,29

În continuare, urmărindu-se influența concentrației inhibitorului chimic, s-au menținut probe de material uscat în soluții de clorură de sodiu de concentrații diferite, în aceleași condiții ca mai sus și s-a constatat că inhibarea enzimatică crește cu concentrația soluției în clorură de sodiu, pentru ca la concentrația de 4% să fie, practic, totală (fig. 1).

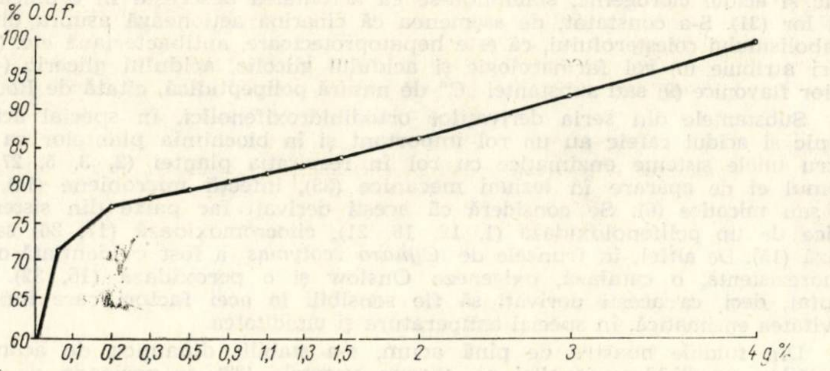


Fig. 1. — Variația derivaților ortodihidroxifenolici în timpul macerării în soluție hidroalcoolică de clorura de sodiu în concentrație de 0,01—4 g%.

Deoarece concentrația de 4% clorură de sodiu a extractului jenează prelucrarea ulterioară a acestuia, s-a considerat că metoda nu poate fi folosită în scop preparativ. S-a încercat de aceea, inhibarea activității enzimatice prin tratarea materialului vegetal cu alcool concentrat, la temperatura camerei. Probele tratate s-au menținut în vas închis, timp de 1—48 de ore, după care fiecărei probe i s-a adăugat cantitatea de apă astfel calculată încît solventul, în final, să aibă o concentrație în alcool de 50°, menținîndu-se, în continuare, la aceeași temperatură, timp de 4 ore. Probele s-au dozat apoi integral și s-a constatat că chiar după o oră de la tratarea cu alcool concentrat scăderea în ortodihidroxifenoli este de numai 15%, pentru ca după 24 de ore stabilizarea să poată fi considerată completă (fig. 2).

Aceste rezultate s-au verificat, experimentînd, comparativ, extracţia prin contact multiplu şi extracţia în contra curent cu material vegetal, tratat cu alcool concentrat cu cel puţin 12 ore înainte de introducerea lui în vasul de extracţie. S-a constatat că pentru extracţia pe un singur vas, utilizînd 16 părţi solvent pentru o parte plantă sînt necesare patru tratamente succesive, pentru a realiza un randament de extracţie de 96%. Rezultate similare s-au obţinut prin extracţia în contra curent, pe o baterie de 4 vase, cu un raport de solvent circulant : solvent de imbibiţie de 5 : 3 şi un raport material vegetal : solvent de extracţie de 1 : 8; timpul de extracţie a fost de două ore/vas, iar ca solvent de extracţie s-a folosit alcool etilic de 50°.

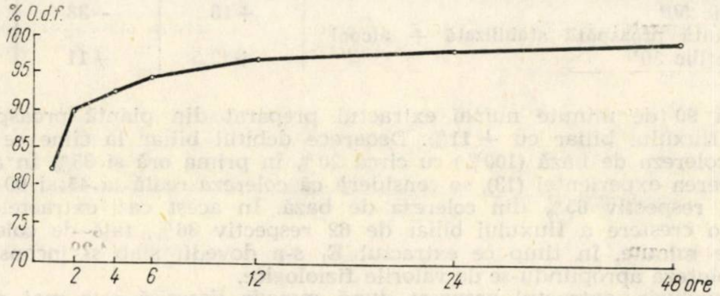


Fig. 2. — Variaţia derivaţilor ortodihidroxifenoli în extractul hidroalcoolic de 50°, în funcţie de timpul de macerare prealabilă în alcool concentrat.

Extractul astfel obţinut s-a comparat, chimic si farmacologic, cu un extract preparat prin epuizarea plantei uscate cu apă la fierbere (tip Anghirol) (E_1) şi cu un extract preparat din plantă proaspătă, stabilizată (E_3). Toate cele trei extracte s-au prelucrat dintr-o probă unică de material vegetal. Conţinutul extractelor în derivaţi ortodihidroxifenolici s-a determinat prin metoda fotocolorimetrică cu reactiv Arnow şi în glicozide flavonice, prin metoda dată de F.R. ed. VIII; rezultatele s-au exprimat în acid cafeic, respectiv cvercetol şi figurează în tabelul II.

Tabelul II

Conţinutul în derivaţi ortodihidroxifenolici şi flavone a extracţiilor

Nr. extractului	Modul de extracţie	Conţinut % g/v o.d.f.	Conţinut % g/v f.
E_1	Plantă uscată + apă la fierbere	1,31	0,17
E_2	Plantă uscată stabilizată + alcool etilic 50°	1,80	0,12
E_3	Plantă proaspătă stabilizată + alcool etilic 50°	2,00	0,06

Activitatea colagogă s-a determinat pe un număr de 16 cîini, de ambele sexe, în greutate de 10—16 kg, prin metoda fistulei coledociene acute (7, 8, 13, 37). Animalele au fost anesteziate cu cloraloză şi li s-au administrat, intraduodenal, cîte 3,5 ml extract/kg, 1 ml extract corespunzînd la 4 g plantă proaspătă, urmărindu-se apoi fluxul biliar, timp de două ore, din 15 în 15 minute. Rezultatele s-au raportat la colereza de bază şi la colereza reală. Valoarea colerezei produsă de extracte, exprimată faţă de colereza de bază la 45 şi 90 de minute după administrare, notîndu-se şi colereza maximă, figurează în tabelul III.

Valoarea colerezei produsă după 45 de minute a fost constant crescută la toate animalele tratate cu extract preparat prin metoda prezentată sau cu extract preparat din plantă proaspătă. În lotul tratat cu extract preparat din plantă uscată prin epuizare cu apă la fierbere (tip Anghirol) au fost animale la care s-a obţinut o creştere a fluxului biliar cu +15% la 45 de minute şi cu un maxim de +31%, dar, în medie, pe lot s-a obţinut o scădere a fluxului biliar la aceste intervale de

Tabelul III

Colereza la cîine cu fistulă coledociană acută (% față de colereza de bază)

Nr. extractului	Modul de preparare	Colereză după tratament		
		Valori medii (%)		după maximă
		45'	90'	
E_1	Plantă uscată + apă la fierbere	−20	−35	−10
E_2	Plantă uscată stabilizată + alcool etilic 50°	+16	−33	+57
E_3	Plantă proaspătă stabilizată + alcool etilic 50°	+42,5	+11	+98

timp. După 90 de minute numai extractul preparat din plantă proaspătă are o creștere a fluxului biliar cu +11%. Deoarece debitul biliar la cîine se reduce în raport cu colereza de bază (100%) cu circa 20% în prima oră și 35% în a doua oră de la începerea experienței (13), se consideră că colereza reală la 45 și 90 de minute este de 80, respectiv 65% din colereza de bază. În acest caz, extractele E_2 și E_3 determină o creștere a fluxului biliar de 62 respectiv 36%, față de colereza reală după 45 de minute, în timp ce extractul E_1 s-a dovedit slab și inconstant activ, în medie colereza apropiindu-se de valorile fiziologice.

În concluzie, extractul preparat după metoda descrisă este mai puțin activ decît extractul preparat din plantă proaspătă și mult mai activ decît extractul preparat prin extracția apoasă.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBERGHINA F. — *Phytochemistry,* 1964, nr. 3, p. 65.
2. BAKER D., NELSON J. N. — *J. Gen. Physiol.,* 1943, vol. 26, p. 269.
3. BARRON E. S. G., LINK G. K. K., FLEIN R. M., MICHEL B. E. — *Arch. Biochemistry,* 1950, vol. 28, p. 377.
4. BERNARD P., LALLEMAN A. — *Bull. Soc. pharm. Marseille,* 1953, *C. A.* 1957, 10 665 i.
5. BOSWELL J. G., WHITING G. C. — *Ann. Botany,* 1938, nr. 2, p. 847 ; 1945, nr. 9, p. 55.
6. CARBONE D., ARNAUDI K. — Die Imunität bei Pflanzen, Moskau, 1937, citat de Hermann K., *Pharmazie,* 1956, nr. 11, p. 433.
7. CHABROL E., CHARONNAT R., MAXIMIM M., WAITZ R. — *C. R. Soc. Biol. (Paris),* 1931, vol. 108, p. 1 020.
8. CHABROL E., CHARONNAT R. — *C. R. Soc. Biol. (Paris),* 1931, vol. 108, p. 1 100.
9. CONSTANTINESCU D. Gr., PLATON F., APREOTESEI C. — *Farmacia (Buc.),* 1961, p. 333.
10. DRANIK L. I., CERNOBAI V. T. — *Khim. Prirodn. Scedin. Akad. Nauk. Hz. S.S.S.R.,* 1966, vol. 2, nr. 1, p. 16.
11. DRANIK L. I., CERNOBAI V. T., KOLESNIKOV D. G. — *Med. Prom,* 1964, nr. 5, p. 23.
12. HERMANN K. — *Pharmazie,* 1956, nr. 11, p. 453.
13. GIROUX G., BEAULATON I. S., BOUCHARD M. — *Techn. pharm.,* 1957, nr. 1,
14. JOHNSON G., SCHAAL L. A.— *Science (Wash.).* 1952, vol. 115, p. 627.
15. JOHNSON G. — *Science (Wash.),* 1952, vol. 115, p. 675 ; *C. Z.* 1953, 1 349.
16. JOSLYN M. A., BEDFORD C. L., MARSH G. L. — *Ind. Eng. Chem.,* 1939, vol. 30, p. 1 068 ; *C. A.,* 1938, 32, 9318^8.
17. LEVY H., SCHADE A. L., BERGMANN L., HARRIS S. — *Arch. Biochemistry,* 1948, nr. 19, p. 273.
18. LEWICKI P. — *Przemysl Spczywezy,* 1965, vol. 19, nr. 5, p. 8.
19. MAPSON L. W., SWAIN T. — Production and Aplication of Enzime Preparation in Food Manufacture, Londra, *Soc. Chem. Ind. Monography,* 1963, nr. 11.
20. MASQUELIER J., MICHAUD J. — *Bull. Soc. Pharm. (Bordeaux),* 1956, vol. 95, p. 65 ; 1957, vol. 96, p. 103.
21. MATSUYAMA SUSUMI — *Nippon Nogukayaku Kaishi,* 1961, vol. 35, p. 405 ; 1964, vol. 60, p. 866 e.

22. NICHIFORESCU E., CUCU V. — *Ann. pharm. franç.*, 1965, vol. 23, nr. 6, p. 419.
23. NICHIFORES^U E. — *Ann. pharm. fronç.*, 1966, vol. 24, nr. 6, p. 451.
24. NICHIFORESCU E., CUCU V. — *Ann pharm. franç.*, 1966, vol. 24, nr. 2, p. 127.
25. NICHIFORESCU E. — *Ann. pharm. franç.* (sub tipar).
26. NICHIFORESCU E., MISCOV V. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, nr. 2, p. 119.
27. OPARIN A. — *Biochem Z.*, 1921, vol. 124, p. 90 ; 1927, vol. 182, p. 155.
28. PANIZZI L., SCARPATI L. M. — *Gazz. chim. ital.*, 1954, vol. 84, p. 792.
29. PANIZZI L. — *Patent R.F.G.*, 1 030, 514 Kl. 30 h., 1955.
30. PIERPOINT W. S., HARRISON B. D. J. — *Gen. Microbiol.*, 1963, vol. 32, p. 429 ; *C. A.*, 1964, vol. 61, p. 2 201 b.
31. PREZIOSI P. — *Farmaco*, 1962, vol. 17, nr. 9, p. 701.
32. RISI A. — *Ross. Mens. Biol. Chim. Ter.*, 1941, nr. 10, p. 48 ; *C. A.*, 1944, 2 052[9].
33. ROULIER A. — Thèse pour le Doctorat, 1965, nr. 517.
34. SCARPATI L. M., ORIENTE G., PANIZZI L. — *Ann. chim. (Roma)*, 1957, vol. 47, p. 150.
35. SCARPATI L. M., ESPOSITO P. — *Tetrahedron Letters*, 1963, nr. 18, p. 1 147.
36. SCHADE A. L., BERGMANN L., BYER A. — *Arch. Biochemistry*, 1948, nr. 18, p. 85.
37. SCHINDEL L. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1934, vol. 175, p. 913.
38. SZENT GYÖRGYI A., VIETORISZ K. — *Biochem. Z.*, 1931, vol. 233, p. 236.
39. TAEUFEL K., VOIGT J. — *Nahrung*, 1964, vol. 8, nr. 1, p. 80 ; *C. A.*, 1964, vol. 60, p. 12 587 f.

Articol intrat în redacţie la 12 septembrie 1967

Indicele de clasificare : 615.32

RÉSUMÉ

Ecaterina Nichiforesco, D. Winter, Sanda Sauvard, Cornelia Stănesco — CONSIDERATIONS SUR LA PRÉPARATION D'UN EXTRAIT HYDRO-ALCOOLIQUE DES FEUILLES DE *CYNARA SCOLYMUS*

On montre que les principes actifs de la feuille de *Cynara scolymus* (cynarine, acide chlorogénique, acide caféique etc.), en conditions favorables d;activité enzymatique, subissent une dégradation partielle. Ce fait se traduit par une diminution du rendement d'extraction (60—70%) au cours de la preparation d'un extrait aqueux ou hydro-alcoolique.

En partant de ces aspects, on a étudié certaines possibilités de conservation des derivés ortho-dihydroxyphénoliques au cours de l'extraction hydro-alcoolique. On a poursuivi la réalisation d'un rendement maximum d'extraction.

Cette étude a permis l'élaboration d'une méthode nouvelle de préparation de l'extrait de *Cynara scolymus*. La technique implique une stabilisation du matériel végétal avant l'extraction. Cette méthode permet de réaliser un rendement d'extraction de 94—96%.

On a étudié, du point de vue pharmacologique, l'extrait obtenu de cette manière, comparativement à un extrait préparé de la plante fraiche et à un extrait préparé de la plante séchée. L'extrait obtenu à l'aide de la méthode décrite détermine une augmentation du flux biliaire de 36% par rapport à la cholérèse réelle.

ZUSAMMENFASSUNG

Ecaterina Nichiforescu, D. Winter, Sanda Sauvard, Cornelia Stănescu — BETRACHTUNG ZUR ZUBEREITUNG EINES WASSER-ALKOHOLEXTRAKTS AUS DEN BLÄTTERN VON *CYNARA SCOLYMUS*

Verff. bemerken, dass die Wirkstoffe in der Blättern von *Cynara scolymus* (Zynarin, Chlorogensäure, Kaffesaure usw.) unter günstigen Fermentaktivitätsbedingungen einen teilweisen Abbau erfahren. Dieser Umstand tritt durch herabgesetzte Extraktionsleistung (60—70%) bei der Zubereitung eines wässerigen oder Wasser-Alkohol-Extrakts in Erscheinung.

Ausgehend von diesen Beobachtungen, wurden einige Möglichkeiten der Bewahrung der Orthodihydroxyphenolderivate während der Wasser-Alkoholextraktion erprobt. Das Ziel war die Erreichung einer maximalen Extraktionsleistung.

Diese Versuche führten zur Erarbeitung eines neues Verfahrene zur Bereitung des Cynara-scolymus-Extrakte. Die Technik sieht eine Stabilisierung des Pflanzenmaterials vor der Extraktion vor. Dieses Verfahren führt zu einer Extraktionsleistung von 94—96%.

Der so erhaltene Extrakt wurde in Vergleich mit einem aus frischer Pflanze und einem aus trockener Pflanze hergestellten Extrakt pharmakologisch untersucht. Der nach dem beschriebenen Verfahren hergestellte Extrakt bewirkt eine Zunahme des Gallenflusses um 36% gegenüber der wirklichen Gholerese.

SUMMARY

Ecaterina Nichiforescu, D. Winter, Sanda Sauvard, Cornelia Stănescu — CONSIDERATION ON THE PREPARATION OF AN HYDRO-ALCOHOLIC EXTRACTION FROM *CYNARA SCOLYMUS* LEAFES

The authors show that the active substances from the leafes of *Cynara Scolymus* (cynarine, chlorogenic acid, cafeic acid etc.) are partially degraded in favourable conditions for enzyme activity. This is evidenced by a low extraction rate (60—70%) during the preparation of a hydro or a hydro-alcoholic extraction.

Starting from these facts the authors investigated some of the possibilities for the conservation of ortho-dihydroxyphenolic derivatives during hydro-alcoholic extractions. It was investigated the possibilities of obtaining a maximum efficiency of extraction. This study led to a new method for the preparation of the *Cynara Scolymus* extract. The new tehnique consist in a stabilization of the vegetal material before the extraction. The output of extraction by this method is 94—96%.

The extract obtained was compared to another, resulting from fresh plants and to an extract from dry *Cynara* leafes.

The extract obtained by the author's method increased bile output by 36% as compared to the normal choleresis.

РЕЗЮМЕ

Екатерина Никифореску, Д. Винтер, Санда Совар, Корнелия Стэнеску — К ВОПРОСУ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ВОДНО-СПИРТНОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ CYNARA SCOLYMUS

Авторы указывают, что действующие начала, содержащиеся в листьях *Cynara Scolymus* (цинарин, хлорогеновая кислота, кафеиновая кислота и т.д.), в благоприятных для энзиматической деятельности условиях, подвергаются частичному расщеплению. Это проявляется сниженным количеством получающегося выхода (60—70%) во время приготовления водного или же водно-спиртного экстракта.

Исходя из этих наблюдений, авторы исследовали возможность сохранения ортодигидроксифеноловых производных во время осуществления водно-спиртной вытяжки с целью получения максимального выхода экстракта.

Эти исследования позволили установить новый метод приготовления экстракта из листьев *Cynara Scolymus*. Метод предусматривает стабилизацию растительного материала перед осуществлением вытяжки, причем количество получаемого экстракта достигает 94—96%,

Полученный при помощи этого метода экстракт был подвергнут фармакологическому исследованию по сравнению с экстрактом, приготовленным из свежих листьев и экстрактом, приготовленным из высушенного растения. Полученный по этому методу экстракт обусловливает повышение выделения желчи на 36% по сравнению с реальным холерезом.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 2, anul 1968

Din trecutul farmaciştilor din Moldova

AL. G. RAICOVICEANU, C. I. BERCUŞ

Fără îndoială, nu spunem o noutate, amintind că în trecut farmaciile se găseau plasate în punctele centrale ale tîrgurilor şi oraşelor din provinciile ţării noastre, frumos amenajate, pentru a atrage atenţia clienţilor, avînd şi un vad de mare circulaţie, cu bogată desfacere a drogurilor şi doftoriilor de leac. Şi, de cele mai multe ori, însuşi Domnitorul specifica, în hrisovul de instituire a spiţeriei, că ea se va deschide *„la locul ce va găsi de cuviinţă spiţerul şi se va socoti mai cu îndemînare şi pentru alişverişul său şi pentru trebuinţa tîrgului"* (1).

Dacă spiţerii de odinioară erau oameni umblaţi, veniţi de prin străinătăţi şi cu pretenţii de învăţaţi, nu este mai puţin adevărat că veneau deseori săraci la noi în ţară şi se îmbogăţeau repede, motiv pentru care duceau o viaţă deschisă, fiind în relaţii cu toată protipendada tîrgului sau a oraşului în care îşi rostuiseră spiţeria.

Dar, spiţeriile mai erau şi locuri de întîlnire, unde se adunau notabilităţile, pentru a discuta politică şi a face ştiinţă sau literatură. Aici se aflau noutăţile zilei, aici se cunoştea evoluţia epidemiilor şi se debitau nenorocirile produse de incendii — şi nu erau puţine pe vremea aceea. Tot aici, de cele mai multe ori, se da frîu liber bîrfei şi se depănau vrute şi nevrute.

Şi iarăşi, trebuie să menţionăm că spiţerii vremurilor din trecut s-au bucurat de privilegii deosebite, specificate şi întărite prin hrisoavele domneşti, fie că ei profesau în oraşul de reşedinţă al domnitorului, fie că se găseau aşezaţi într-un tîrg oarecare. Iată ce reiese dintr-un hrisov din 1813, privind pe Ioan Georgiu, spiţer din Tîrgul Botoşaniilor : *„binevoind Domnia mea a-i face oarecari ajutor... hotărîm ca să aibă cinci spre zece liude (2) oameni străini pentru slujba sa şi a Spiţării, care oameni aducîndu-i de piste hotar, străini şi fără nici un amestec cu lăcuitorii acestii ţări, să-i aibă scutiţi de tot birul Visteriei şi de orice alte dări şi havaleli (3) vor fi asupra altor lăcuitori"* (4).

La fel recunoaşte domnitorul Ioan Sandu Sturza, la 30.I.1828, spiţerului Ioan Lochman din Iaşi, care... „au avut... oarecari cuprinderi de miluiri şi privilegii... pentru spiţerie şi în persoana sa, cari... la întîmplarea focului în trecutul an 1827... i-au ars şi acestea...". Domnitorul hotărăşte *„ca mai întîi, numitul să fie slobod a avea a sa spiţerie aici în Iaşi, lucrînd doftoriile cu luare aminte, curate şi totdeauna proaspete, avînd şi lucrători în dugheană, oameni învăţaţi şi pricepuţi... cu trei calfe şi cu patru oameni, ce va avea lucrători în dugheană... să fie apăraţi de dări. Şi îi mai scuteşte de dări lui Lochman şi o crîşmă în Iaşi"* (5).

Astfel de privilegii, creau, oare, anumite obligaţii din partea patronilor de farmacii către stăpînire sau către cei care mijloceau la obţinerea acelor hrisoave domneşti ? Nu ştim. Este adevărat că la 15.I.1813 îl regăsim pe acelaşi spiţer Lochman ca furnizor al casei Domnitorului Calimachi, căruia Mărioara Calimachi îi scrie : *„Proschino (6) chir (7) Locmane. Poftesc pentru un şip de cerneală, ca să-mi*

dai; și, cu șidula aceasta ți se va plăti; că-mi trebuește pentru coconași și sminteală să nu se facă. Marghioala Calimachi", iar la 24 februarie îi scrie din nou: *„Sâor Locmane. Trimite-mi trei dram, spirt de afion, că îți voi plăti. Mari Cal(imachi)"* (8).

Cert este că cel care cercetează viața farmaciilor din trecutul țării noastre, va întîlni unele documente, ca cele pe care le vom expune mai jos, documente ce ne dovedesc că patronii acestor oficine acordau credite protipendadei din orașul sau tîrgul în care își așezaseră farmaciile lor, pe termen lung, pentru diferite rețete și droguri solicitate, fără ca cei în cauză să se gîndească să-și achite sumele datorate.

De cele mai multe ori, acordarea acestor credite nu îngreuia buna funcționare a spițeriei; numai că cei care beneficiau, uitau deseori de datoria ce aveau și farmacistul — proprietar sau arendaș — era nevoit spre a-și întregi capitalul să-și formuleze pretențiile pe căi oficiale.

Și această protipendadă nu lua în considerare nici faptul că pentru farmacist recuperarea acestor credite acordate, prin executarea, la timp, a ordonanțelor medicale solicitate, necesita ținerea unei adevărate contabilități.

Iată un act doveditor. Farmacistul *Ioan Lochman* (9), proprietarul spițeriei „La Hygeia" din Iași, înființată sub această emblemă în anul 1828 (întrucît Lochman avusese farmacie în Iași încă din 1793, fiind chiar furnizorul Casei Domnitoare în 1813, cum am amintit), formulează, în 1838, o notă de plată familiei defunctului spătar Enache Negruți, pentru suma de 105 (una sută cinci) lei, solicitînd achitarea ei. Din conținutul acestei chitanțe aflăm că suma reprezenta costul executării din mai și pînă în iunie 1836, în spițeria lui Lochman, a 13 rețete semnate de doctorul Sachelarie (10).

Că Lochman nu a încasat imediat suma, reclamată după doi ani de la creditarea lui Enache Negruți, este aproape sigur, trebuind să mai aștepte multă vreme, dat fiind că nota sa a purtat inițial nr. 35, după care a trecut în condica de evidență la nr. 24, 23 și a ajuns la nr. 5.

O dovadă și mai grăitoare a „culanței" cu care protipendada timpului înțelegea să răsplătească gestul binevoitor și umanitar al patronilor de farmacie, achitîndu-și datoriile... *sine die* ... ne-o dă nota de plată a farmaciei „Hygea" din Botoșani, din anul 1877, care a intrat în posesia noastră prin bunăvoința iscusitului și apreciatului coleg, dr. Odiseu Apostol.

Farmacistul Emerich Hajnal (11), proprietarul farmaciei ce funcționa în Botoșani din 1806 (fiind înființată de spițerul Iohan Georgias, amintit), solicită comisului Costachi Florescu să-i achite suma de lei 137,35 (una sută treizeci și șapte

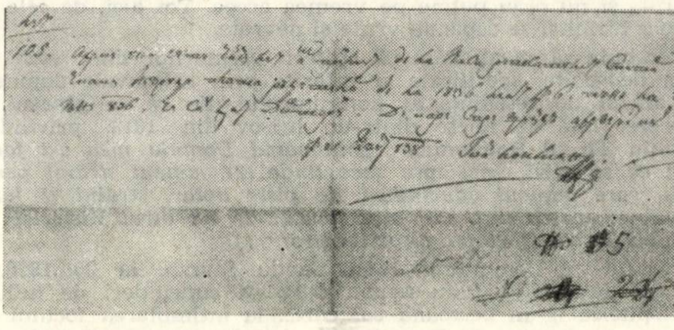


Fig. 1

și 35%) pentru rețetele medicale efectuate în sus-zisa farmacie, în intervalul de timp de la 1852 și pînă la 1877, deci pe o perioadă de 25 de ani.

Din adnotarea făcută pe nota din 28.II.1877, în care se spune: *„vă rog a achita suma sus-menționată, fiind în mare necesitate de bani"*, tragem concluzia cît de mărinimos a fost farmacistul și cît a trebuit să fi solicitat lui Costachi Florescu suma datorată, revenind după 25 de ani și insistînd pentru plata ei ?!

Din al treilea document, care este o notă în alb a aceluiași farmacist, numai că farmacia și-a schimbat între timp emblema din „La Hygea" în „Farmacia Curței"

rezultă că acest obicei al protipendadei de a lua medicamente pe credit era un fapt înrădăcinat și fără șanse de dispariție. Patronii își imprimau note în alb, gata de a fi completate în orice ocazie pentru medicamentele eliberate pe anul sau pe anii respectivi. Farmacistul era, astfel, obligat să-și ingreuieze lucrările de contabilitate cu astfel de conturi de profit și pierdere.

Probele autentice arătate de noi, pe lîngă cele cunoscute mai dinainte (12), dovedesc, cu prisosință, culanța unor farmaciști din trecut față de protipendadă,

NOTA
de la
Farmacia la Hygea
a lui
EMERICH HAJNAL

Fig. 2

Farmacia Curtei
E HAJNAL
NOTA

Fig. 3

întărind în același timp, dovezile că această protipendadă nu înțelegea să răspundă cu aceeași bunăvoință față de farmacistul creditor. Totodată, aceste documente ne arată cît de indărătnici erau potențații zilei în achitarea obligațiilor lor, fapt ce producea încurcături bănești farmaciștilor, care nu aveau decît vina că în atitudinea lor erau deseori foarte mărinimoși față de omul suferind.

Prezentînd aceste documente grăitoare, am expus încă un aspect, mai puțin cunoscut, din viața farmaciilor noastre de odinioară, pentru care s-au străduit și se ostenesc atîția cercetători.

NOTE

1. *Samarian P. Gh.* — Medicina și farmacia în trecutul românesc, vol. II, București, 1938, p. 534.
2. *Liúde* (slavonescul Liudi) „oameni", unitate contribuabilă, în care puteau intra 1—12 birnici ; *străin scutit de dări.*
3. *Havaléle* (turcescul havale) „mandat" — prestații în bani sau în natură, de țărani la curțile boierești sau pentru domn. *Corvoadă, sarcină.*
4. *Cazacu P.* — Material documentar pentru rezolvarea chestiunei farmaciilor în România, București, 1916, p. 58.
5. *Samarian P. Gh.* — Medicina și farmacia în trecutul românesc, vol. II, București, 1938, p. 515—516.
6. *Proschino* (προσκυνά, προσκύνησις) = închinăciune, salutare, plecăciune.
7. *Kir* (κύριος) = stăpîn, domn.
8. *Samarian P. Gh.* — Medicina și farmacia în trecutul românesc, vol. II, 1938, p. 514—515.
9. Pentru biografia lui Ioan Lochman (1773—1842) vezi Samarian P. Gh. — Medicina și farmacia în trecutul românesc, vol. II, 1938 și Gomoiu V. Repertor de medici, farmaciști, veterinari, Brăila, 1938, p. 251.
10. *Doctorul Demetrius Sachelarie* a studiat medicina la Viena și a avut un rol de seamă în Moldova, făcînd parte din fondatorii Societății medico-naturaliștilor din Iași, intrînd repede în grațiile Curții ; în 1842, însă a fost îndepărtat de la Curte și din funcția de protomedic, pentru legături imorale la Curte. După 1842, este întîlnit doctor în București. Vezi : Gomoiu V., Repertor de medici, farmaciști, veterinari, Brăila, 1938, p. 370.
11. *Hainal (Haynal) Emerich* (1820—1880), săcui din Tîrgu Mureș, a luat diploma de magistru în farmacie la Pesta, în 1846, după care vine în Moldova, imediat după revoluția din 1848. În 1855 a cumpărat farmacia socrului său, I. Binder, din Botoșani, fostă a lui Iohann Georgios, și tot în 1855, a cumpărat și spițeria „Minerva", pe care a vîndut-o în 1860 lui Samuel Frank. În 1862 a fost numit membru în Consiliul de igienă și salubritate al orașului Botoșani, iar în 1864 era proprietarul farmaciei „Hygeia", tot în Botoșani. Vezi : Gomoiu V. — Repertor de medici, farmaciști, veterinari, Brăila, 1938, p. 184.
12. Iorga N. în *Studii și documente*, vol. VI, p. 183—186, arată că marele spătar Vasile a rămas dator cu „10 lei unei spitării, ce i-au dat doftorii la moartea lui". Vezi și N. Vătăman : „De la începuturile medicinei românești", București, 1966, p. 204.

Articol intrat în redacție la 9 februarie 1967

Indicele de clasificare : 614.27(498)(091)

REFERAT

CERCETĂRI PRIVIND FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ PREPARAREA ȘI CONSERVAREA SUSPENSIILOR FARMACEUTICE, **Vajda Pálné, Benedek Veronica,** Gyógyszerészet, 1967, nr. 4, p. 130—136

În această lucrare autorul studiază, pe patru substanțe medicamentoase, — cloramfenicol, fenobarbital, fenacetină și sulfadimetilpirimidină — influența gradului de finețe, a timpului de pulverizare și a modului de pulverizare asupra calității suspensiilor. Determinarea gradului de finețe a fost efectuată, atît prin sitarea mecanică, cît și prin cea manuală. Pulverizarea a fost efectuată la mojar, spre a se respecta condițiile de lucru existente în farmacii. S-a studiat, atît pulverizarea uscată, cît și cea pe cale umedă. Rezultatele sînt redate într-un număr de 12 grafice și ele duc la concluzii privind gradul de finețe optim pentru cele patru substanțe în vederea obținerii unei suspensii stabile ; timpul necesar obținerii acestui grad de finețe, superioritatea metodei de pulverizare umede față de cea pe cale uscată, lipsa superiorității metodei de sitare mecanică față de cea manuală.

I. Cruceanu

AL XVII-LEA CONGRES INTERNAȚIONAL AL ȘTIINȚELOR FARMACEUTICE

Montpellier, septembrie, 1967

Între 4 și 9.IX.1967 a avut loc, în sudul Franței, la Montpellier, cel de-al XVII-lea Congres internațional al științelor farmaceutice, precedat de lucrările comisiei laboratoarelor de control din cadrul Federației internaționale farmaceutice. La această importantă manifestare au participat aproximativ 1 000 de specialiști din 35 de țări. Dintre aceștia, menționăm : dr. E. H. Madsen și Sir Hugh Linstead, președinți de onoare ai Federației internaționale farmaceutice ; dr. J.H.M. Winters, președinte ; prof. K. Steiger-Trippi, președintele Secției științifice ; prof. L. Domange (Facultatea de farmacie din Paris) ; prof. R. Ruyssen, președintele Comisiei pentru standardizarea enzimelor farmaceutice din cadrul F.I.P. ; prof. Guillot (Facultatea de farmacie din Paris) ; prof. Ch. Sadron și R. Marignan (Franța) ; prof. R. Tawashi (S.U.A.) ; prof. V. Holm (Norvegia) ; E. Ullmann (Institutul de farmacie și chimie alimentară din München) ; prof. W. Poethke (Institutul de farmacie și chimie alimentară din Iena) ; P. Teteny (Institutul de cercetări asupra plantelor medicinale din Budapesta) ; prof. J. Braun (Universitatea din Montreal) ; prof. A. Mariani (Institutul superior de sănătate din Roma) ; dr. J. Burianek, directorul Institutului de stat pentru controlul medicamentului din Praga. Universitatea din Montpellier — cu tradiția ei de opt secole — a fost reprezentată de prof. J. Giroux, decanul Facultății de farmacie.

Delegația română a fost compusă din prof. D. Ștefănescu, vicepreședinte al U.S.S.M. ; prof. P. Ionescu-Stoian, directorul Institutului pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice și membru al Comisiei Laboratoarelor de control din cadrul F.I.P. și farm. Florica Ionescu-Stoian, cercetătoare principală la Institutul „Dr. I. Cantacuzino".

În cadrul reuniunii Comisiei Laboratoarelor de control la care au participat peste 60 de specialiști, s-au discutat definiția lotului de fabricație și problema supratitrării vitaminelor și antibioticelor. De asemenea, s-au prezentat un număr de 20 de comunicări privind diferite aspecte ale controlului medicamentelor.

În problema definiției lotului de fabricație s-a ajuns la următoarea formulă :

„Un lot este individualizat printr-un semn convențional, care, figurînd pe specialitățile farmaceutice, trebuie să permită să se identifice toate unitățile ce provin din același ciclu de fabricație, adică să se regăsească ansamblul etapelor de fabricație și de control. Caracteristica esențială a unui lot de fabricație trebuie să fie omogenitatea sa. Omogenitatea este determinată de utilizarea unei aceleiași mase inițiale, conform normelor stabilite și respectîndu-se procedeul de fabricație și mijloacele mecanice adoptate. Ea trebuie să fie verificată prin controlarea eficacității mijloacelor tehnice folosite în procesul de fabricație".

În privința supratitrării vitaminelor și antibioticelor, nu s-a ajuns încă la o concluzie definitivă. S-a stabilit doar principiul general că „supratitrarea nu este justificată decît în lipsa unor limitări posologice prea înguste, susceptibile să provoace riscuri la folosirea preparatului în prima perioadă după fabricarea sa, cînd excesul de substanță activă nu a dispărut încă".

Dintre problemele de control dezbătute în comunicări, relevăm ca mai importante studiile asupra posibilităților de aplicare a metodelor imunochimice la

controlul preparatelor de ficat de uz terapeutic ale doamnei dr. J. Dony de la Serviciul de control al medicamentelor din Bruxelles, în care se ajunge la concluzia că unele pulberi liofilizate de ficat sînt regulat degradate, nemaiprezentînd nici una din reacţiile imunochimice corespunzătoare organului proaspăt. În schimb, extractele de ficat injectabile au corespuns din acest punct de vedere.

Prof. J. Braun (Universitatea din Montreal) a prezentat un studiu spectrofluorometric comparativ al clordiazepoxidei, diazepamului, oxazepamului şi nitrazepamului.

A. Puech (Facultatea de farmacie din Montpellier) a prezentat un studiu privind aplicarea cromatografiei în strat subţire şi a spectrofotometriei la un amestec de clorhidrat de amileină, azotat de naftazolină şi albastru de metilen şi o metodă spectrofotometrică în I. R. simplă, rapidă şi cu rezultate reproductibile pentru dozarea componentelor halogene din specialităţile farmaceutice.

Cercetătorul italian A. Mariani (Institutul superior de sănătate din Roma) a prezentat o metodă cromatografică de separare, foarte utilă în analizele de rutină, datorită rapidităţii sale, aplicabilă la separarea vitaminei D şi a vitaminei A în preparatele hidrodispersate.

De analiza alcaloizilor tropanici în amestecuri farmaceutice s-a ocupat cercetătoarea iugoslavă T. Bican-Fister, determinînd atropina în amestec cu papaverina şi bisulfitul de sodiu în soluţii injectabile şi în amestec cu tartratul de ergotamină şi fenobarbitona în drajeuri, ca şi scopolamina în amestec cu morfina şi bisulfitul de sodiu în soluţii injectabile.

Alte comunicări au prezentat dozarea chimică a tiaminei prin metoda difuziei în geloză, metodele de control al vaccinurilor poliomielitice inactivate, dozarea corticosteroizilor din preparatele farmaceutice prin dinitrofenilhidrazină, controlul amestecurilor de antibiotice.

Delegatul român a prezentat o comunicare asupra „Standardizării controlului impurităţilor pirogene din produsele injectabile", în care se demonstrează superioritatea nucleinatului de sodiu folosit ca etalon de pirogenitate, faţă de alte pirogene bacteriene cu caractere antigenice şi, uneori, lipsite de stabilitate, pe care le preconizează, în general, celelalte farmacopee.

În cadrul celui de-al XVII-lea Congres internaţional al ştiinţelor farmaceutice s-a ţinut o conferinţă inaugurală pe tema: „Macromoleculele şi biologia" de prof. Ch. Sadron; un simpozion cu privire la „Influenţa formulei şi tehnicii de fabricare asupra absorbţiei medicamentelor"; un colocviu privind „Controlul umidităţii în preparatele farmaceutice" şi comunicări repartizate pe următoarele secţii: chimie farmaceutică, control şi analiză, farmacie galenică şi tehnologie, farmacognozie, biologie.

Dintre rapoartele şi comunicările mai importante menţionăm:

H. Schonenberger (R.F.G.): „Despre modul de acţiune al anestezicelor locale stereoizomere de tipul N-aminoacilefedrinei".

M. Movrin (R.S.F. Iugoslavia): „Cîţiva derivaţi ai acizilor chinolin-4-carbonici şi alţi derivaţi chinolilici ca eventuale tuberculostatice".

G. Cristofori (Italia): „Protecţia, prin unele substanţe antiproteolitice, faţă de fenomenele de natură anafilactică".

R. Ruyssen (Belgia): „Dozarea proteinazelor farmaceutice".

V. Amormino (Italia): „Separarea şi determinarea compuşilor flavonici în amestec".

R. R. Paris (Franţa): „Analiza şi controlul medicamentelor prin metode cromatografice".

G. B. Engel (Noua Zeelandă): „Despre particule, agregaţi şi dezagregarea comprimatelor".

O. Hafliger (Elveţia): „Studiu comparativ asupra diferitelor metode pentru controlul cedării de substanţă activă din preparatele orale retard *in vitro*".

B. A. Matthews (Anglia): „Studii asupra fenomenelor de floculare în suspensiile farmaceutice".

R. Huttenrauch (R.D.G.): „Incompatibilităţi între vitaminele hidrosolubile".

L. Hörhammer (R.F.G.): „Compuşi cu acţiune antigonadotropică şi antitireotropă din *Lithospermum*, *Lycopus* şi *Symphytum*".

S. Rhasmussen (Danemarca): „Comparaţii între timpul de dezintegrare *in vitro* şi *in vivo* al comprimatelor enterosolubile".

H. Fukuda (Japonia): „Studii farmacologice privind acţiunea relaxanţilor musculari asupra sistemului nervos central".

Farm. Florica Ionescu-Stoian a prezentat comunicarea „Studiu asupra plasminogenului. Purificarea avansată şi proprietăţile plasminogenului uman", în cadrul Secţiei biologie.

În cadrul congresului s-a organizat o expoziție de *Istoria farmaciei*, o expoziție de produse și aparatură farmaceutică, la care au participat 21 de laboratoare și instituții, ca și 3 excursii turistice, avînd drept obiectiv frumoasele peisaje și vestigiile istorice renumite din Languedoc și Provence.

În drum spre țară, delegația română s-a oprit la Roma, la invitația Institutului superior de sănătate al cărui director, — prof. G. B. Marini-Bettòlo — a vizitat de curînd Republica Socialistă România. Institutul din Roma a oferit delegației române posibilitatea de a ține o conferință despre „Controlul medicamentelor în Republica Socialistă România", în fața unui public numeros, alcătuit din cadre didactice superioare, cercetători și specialiști din diferite centre științifice și universitare ale Italiei.

Prof. P. Ionescu-Stoian

Directorul Institutului pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Indice de clasificare: 615 (061.3)

CONSFĂTUIREA DE FARMACIE DE LA TIMIȘOARA

În zilele de 22—23.IX.1967 a avut loc, la Timișoara, Consfătuirea de farmacie, organizată de Societatea de farmacie, în colaborare cu Filiala U.S.S.M. Banat și Oficiul farmaceutic regional cu tema: „Sterilizarea medicamentelor și actualități în practica farmaceutică".

Au luat parte peste 120 de participanți, delegați ai majorității filialelor și oficiilor farmaceutice din țară, ai Direcției generale farmaceutice din M.S.P.S., ai Institutului pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, ai Facultăților de farmacie din București.

Tematica acestei consfătuiri, axată pe una dintre cele mai importante și mai actuale probleme ale practicii farmaceutice, a fost dezvoltată prin susținerea unor referate privind studii asupra metodelor de sterilizare prevăzute în F. R. VIII, sterilizarea chimică, sterilizarea cu radiații și importanța asepsiei la prepararea medicamentelor injectabile.

O bună parte din lucrările susținute au reprezentat experiența valoroasă a unităților din Filiala Banat, la care s-au adăugat și contribuții ale unor participanți din alte filiale și din Facultățile de farmacie din București, Iași și Cluj, precum și din Institutul pentru controlul de stat al medicamentelor și cercetări farmaceutice. Lucrările prezentate au abordat o serie de aspecte teoretice și practice ale preparării soluțiilor injectabile și reflectarea acestora asupra resorbției și eficacității medicamentelor administrate pe această cale. Remarcabile contribuții au fost aduse datorită colaborării dintre farmaciști și medici din spitale. În cercetare au fost evidențiate metode moderne de investigație, cromatografice și spectrofotometrice, îmbinate cu cercetări bacteriologice, biologice și clinice.

Din rapoartele, corapoartele, comunicările și discuțiile purtate s-au desprins următoarele *concluzii*:

Considerînd sterilizarea ca operațiunea prin care microorganismele vii sub formă vegetativă sau sporulată sînt omorîte sau îndepărtate, definiție adoptată de majoritatea farmacopeelor, eficiența metodelor aplicate astăzi în mod curent este susceptibilă de obiecții. Sterilizarea *prin căldură*, care, în general, este aplicată, folosește temperaturi și durate diferite, dictate de stabilitatea termică a componentei active, începînd cu tindalizarea la 60—70—100° și sfîrșind cu autoclavarea la 140°, timp de 20 de minute. Pentru a alege, însă, temperatura cea mai potrivită, trebuie bine cunoscute stabilitatea termică a medicamentelor, măsura în care este accelerată hidroliza alcalină sau acidă, reacțiile de oxidare sau decarboxilare etc. Indicațiile date de farmacopee și de literatură în acest sens au un caracter foarte relativ.

Metoda aseptică are mai mult o valoare teoretică, întrucît, practic, nu este posibilă realizarea unor condiții care să ducă la o sterilizare absolută.

Sterilizarea prin filtrare nu îndepărtează virusurile și lichidele filtrate pot fi contaminate accidental în cursul filtrării sau prin manipulări ulterioare.

Sterilizarea chimică este și ea limitată, pe de o parte, din cauza eficacității diferite a substanțelor bactericide, iar pe de alta pentru că nu se poate trece peste o anumită concentrație de conservat, fără a se resimți acțiunea lui proprie.

Aplicarea radiațiilor ionizante care distrug microorganismele cele mai termorezistente deschide un cîmp nou de investigație, însă procedeul este costisitor și nu se poate aplica decît în industrii specializate în acest domeniu și numai după ce se stabilește cu precizie dacă nu intervin alte modificări nedorite în structura substanțelor supuse acestor tratamente.

Sterilizarea cu vapori de oxid de etilenă necesită instalații speciale verificate și impune controlul unor reacții posibile cu materialul de sterilizat.

Pentru a se realiza, în condițiile actuale, soluții injectabile sterile, care se prepară în mod curent în spital, în care componența activă să se mențină nemodificată, s-au efectuat o serie de studii, rezultînd următoarele:

Soluțiile injectabile de procaină 1, 2 și 4% devin sterile după o încălzire de 60 de minute la 100° sau 15 minute la 120°. Soluția 8%, precum și formele la care se asociază adrenalina sau bisulfit de sodiu sînt sterile după o încălzire de 30 de minute la 100°.

Soluția izotonică de clorură de sodiu 0,9% devine sterilă după o încălzire de 60 de minute la 100°, în timp ce soluțiile hipertonice de 10% și 20% devin sterile numai după încălzire la 120°, timp de 15 minute.

Soluția de iodură de sodiu 10% se poate steriliza timp de 30 de minute la 100°.

Soluția de salicilat de sodiu 20% devine sterilă după o încălzire la 100°, timp de 60 de minute, în timp ce pentru soluții 5% este suficientă o încălzire de 30 de minute la aceeași temperatură. Dacă se asociază cu stabilizanți ca bisulfit de sodiu și acid benzoic care însumează acțiunea antibacteriană a acestor substanțe la aceea a salicilatului de sodiu, este suficientă o încălzire de 15 minute, la 100°.

Soluția de metenamină 25% este sterilă după încălzire de 30 de minute la 100°, iar cea de 40% după 15 minute la aceeași temperatură.

Soluțiile hipertonice de bromură de calciu 10%, clorură de calciu 10% și 20% devin sterile după autoclavare la 120°, timp de 20 de minute. În aceleași condiții devine sterilă soluția de sulfat de magneziu 20%.

Soluția injectabilă de Izoniazidă 2,5% devine sterilă, la 120°, timp de 15 minute.

Soluția de glucoză este sterilă prin autoclavare la 120°, timp de 20 de minute, iar cca. 40% prin încălzire la 100°, timp de 15 minute.

Sulfatiazolul, soluție 20%, avînd un pH = 9,4 se obține sterilă după încălzire la 100°, timp de 15 minute. Pentetrazolul 10%, simplu sau asociat cu efedrină, este steril după 30 de minute la 100°.

Soluțiile de vitamină B_1, stricnină, morfină și hidromorfină sînt sterile după 30 de minute la 100°.

În vederea generalizării metodelor s-a propus ca institutul pentru controlul de stat al medicamentelor și cercetări farmaceutice și Direcția generală farmaceutică să elaboreze fișe metodologice, care să fie larg difuzate în rețea. De asemenea este necesar ca unele cursuri de perfecționare să fie profilate exclusiv pe ridicarea pregătirii tehnice a farmaciștilor, în vederea pregătirii medicamentelor sterile. Participanții au menționat orientarea nouă a conținutului activității farmaciilor din spitale, care, ținînd pasul cu terapeutica modernă, trebuie să realizeze prepararea unor cantități mari de soluții injectabile, în special perfuzii, reprezentînd o variată gamă de formule.

Cu această ocazie s-a subliniat necesitatea, ca unitățile al căror volum de activitate a crescut, să fie mai mult sprijinite în ceea ce privește atribuirea unor spații de lucru corespunzătoare și a utilajului necesar. Înzestrarea unităților cu aparatură corespunzătoare ar crea premisele înființării în cadrul unităților spitalicești a unor laboratoare de soluții sterile, care vor putea contribui la ridicarea calității asistenței cu medicamente, la o mai bună îngrijire a bolnavilor și la reducerea timpului de spitalizare.

Sporirea exigenței pentru controlul soluțiilor sterile este perfect justificată, pentru a nu se pune la dispoziția bolnavilor decît medicamente de cea mai bună calitate.

Consfătuirea a fost completată cu unele lucrări privind actualități ale practicii farmaceutice și istoria farmaciei.

Considerăm că lucrările și discuțiile din cadrul consfătuirii au scos în evidență progresul realizat în cercetarea științifică în domeniul preparării medicamentelor sterile și contribuția, din ce în ce mai importantă, a farmaciștilor din spitale în această direcție. Cunoașterea rezultatelor acestei consfătuiri va da un impuls și mai puternic studiilor și cercetărilor cu caracter practic și aplicativ pentru rezolvarea acestei probleme fundamentale a farmaciei actuale.

Indice de clasificare: 615(061.3)

1983

SOMMAIRE

Travaux originaux, recherche expérimentales

Page

P. Ionesco-Stoian, A. Moldovan — *La libération de la substance active des comprimés à action prolongée sur base de matrice de polyéthylène amyl-sodium. II. Recherche du phénomène d'humectation des comprimés de polyéthylène amyl-sodium par les liquides digestifs artificiels* 65

P. Ionesco-Stoian, A. Moldovan — *La libération in vitro de la substance active des comprimés à action prolongée sur base de polyéthylène amyl-sodium. III. Dynamique de la libération de certains comprimés —modèles expérimentaux — en fonction du pH, du contenu et de la température des liquides éluants* 75

T. Postelnicou — *Quelques applications de la statistique mathématique dans la recherche pharmaceutique* 85

Elena Tarpo — *Contribution à l'étude de l'isolement de la patulétrine des fleurs de Tagetes patula* L. 93

Maria Retezeanu — *Contribution à l'étude de l'action de l'EDTA sur la cellule végétale. Note I. Influence de l'EDTA sur le nucléole* . . . 99

H. Beral, Viorica Stoicesco, Cornelia Ivan, P. Zugrăvesco — *I. Dosage du chlorhydrate de cystéine* 107

Technique et rationalisation du travail

Ecaterina Nichiforesco, D. Winter, Sanda Sauvard, Cornelia Stănesco — *Considérations sur la préparation d'un extrait hydro-alcoolique des feuilles de Cynara scolymus* 113

Histoire de la pharmacie

Al. G. Raicoviceanu, C. I. Bercouş — *Du passé des pharmaciens de Moldavie* 119

Congrès, conférences

Comptes rendus

INHALT

Originalbeiträge. Experimentalforschungen

Seite

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Abgabe des Wirkstoffes aus den Tabletten mit Langzeitwirkung auf Grundlage einer Amylnatrium-Polyäthylenmatrize. II. Erforschung des Phänomens der Benetzung der Amylnatrium-Polyäthythylentabletten durch künstliche Verdauungssäfte* . . . 65

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Abgabe des Wirkstoffes in vitro aus den Tabletten mit Langzeitwirkung auf Grundlage von Amylnatrium-Polyäthylen. III. Abgabedynamik gewisser Tabletten — Versuchsmodelle — in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration, dem Inhalt und der Temperatur der Elutionsflüssigkeiten* 75

T. Postelnicu — *Einige Anwendungsmöglichkeiten der mathematischen Statistik bei der pharmazeutischen Forschungsarbeit* 85

Elena Tarpo — *Zur Patuletringewinnung aus den Blüten von Tagetes patula* L. 93

Maria Retezeanu — *Zur EDTA-Wirkung auf die Pflanzenzelle. I. Mitteilung. Die EDTA-Wirkung auf den Nucleolus* 99

H. Beral, Viorica Stoicescu, Cornelia Ivan, P. Zugrăvescu — *I. Die mengenmässige Bestimmung von Cysteinum hydrochloricum* 107

Technik und Arbeitsrationalisierung

Ecaterina Nichiforescu, D. Winter, Sanda Sauvard, Cornelia Stănescu — *Betrachtungen zur Zubereitung eines Wasser-Alhoholextrakts aus den Blättern von Cynara scolymus* 113

Geschichte der Pharmazie

Al. G. Raicoviceanu, C. Bercuş — *Moldauische Apotheker in der Vergangenheit* 119

Kongresse und Tagungen

Referate

CONTENTS

Page

Original Contributions, Experimental Studies

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *The Transfer of Active Substances from Long-Action Pills Based on Amyl-Sodium Polyaethylene Templates. II. Study of the "Wetting Phenomenon" of Amyl-Sodium Polyaethylene Pills by Artificial Digestive Fluids* 65

P. Ionesco-Stoian, A. Moldovan — *I n v i t r o Transfer of Active Substances from Long-Action Pills Based on Amyl-Sodium Polyaethylene Templates. III. Dynamics of the Transfer in Certain Experimental Pills According to pH Level, Composition and Temperature of Eluting Fluids* . . . 75

T. Postelnicu — *Some Applications of Mathematical Statistics in Pharmaceutical Research* 85

Elena Tarpo — *Contributions to the isolation of Patuletrine from the Flowers of T a g e t e s p a t u l a* L. 93

Maria Retezeanu — *Contributions to the Study of the Action of EDTA on the Vegetal Cell. I. The Influence of EDTA on the Nucleolus* 99

H. Beral, Viorica Stoicescu, Cornelia Ivan, P. Zugrăvescu — *I. The Dosage of Cysteine Hydrochloride* 107

Technique and Work Rationalization

Ecaterina Nichiforescu, D. Winter, Sanda Sauvard, Cornelia Stănescu — *Considerations on the Preparation of an Hydro-Alcoholic Extraction from C y n a r a S c o l y m u s* Leafes 113

History of Pharmacy

Al. G. Raicoviceanu, C. I. Bercuş — *From History of Moldovian Parmacysts.* 119

Congresses and Conferences

Reviews

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

П. Ионеску-Стоян, А. Молдован — *Утеря действующего начала таблетками пролонгированного действия с основным веществом, состоящим из амилнатриевого полиэтилена. Сообщение 2. Исследование явления смачивания полиэтиленовых амилнатриевых таблеток искусственными переваривающими жидкостями* 65

П. Ионеску-Стоян, А. Молдован — *Утеря действующего начала ин витро таблетками с пролонгированным действием, приготовленными на амилнатриевом полиэтилене. Сообщение 3.—Динамика утери действующего начала некоторыми таблетками, — экспериментальными моделями, — в зависимости от pH, от их содержания и от температуры жидкости для элюции* 75

Т. Постелнику — *Некоторые формы применения математической статистики при фармацевтических исследованиях* 85

Елена Тарпо — *К вопросу выделения патулетрина из цветов Tagetes patula L.* 93

Мария Ретезяну — *К вопросу действия ЕДТА на растительную клетку. Сообщение I. Влияние ЕДТА на клеточное ядрышко* 99

Г. Берал, Виорика Стоическу, Корнелия Иван, П. Зугрэвеску. *Сообщение I. — Количественное определение хлоргидрата цистеина* 107

Техника и рационализация труда

Екатерина Никифореску, Д. Винтер, Санда Совар, Корнелия Стэнеску — *К вопросу приготовления водно-спиртного экстракта из листьев Cynara Scolymus* 113

История аптечного дела

А. Г. Райковичану, К. И. Беркуш — *Из прошлого аптечных работников Молдовы* 119

Конгрессы. Совещания

Рефераты

1967 APR 26

FARMACIA Nr. 2/1968

SUMAR

Lucrări originale, cercetări experimentale

Pag.

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Cedarea substanței active din comprimatele cu acțiune prelungită pe bază de matriță de polietilenă amil-sodiu. II. Cercetarea fenomenului de udare a comprimatelor de polietilenă amil-sodiu de către lichidele digestive artificiale* 65

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Cedarea* in vitro *a substanței active din comprimatele cu acțiune prelungită pe bază de polietilenă amil-sodiu.* III. *Dinamica de cedare a unor comprimate — modele exprimentale —, în funcție de pH, de conținutul și temperatura lichidelor eluante* . . 75

T. Postelnicu — *Unele aplicații ale statisticii matematice în cercetarea farmaceutică* 85

Elena Tarpo — *Contribuții la studiul izolării patuletrinei din florile de* Tagetes patula L. 93

Maria Retezeanu — *Contribuții la studiul acțiunii EDTA asupra celulei vegetale. Nota I. Influența EDTA asupra nucleolului* 99

H. Beral, Viorica Stoicescu, Cornelia Ivan, P. Zugrăvescu — *I. Dozarea clorhidratului de cisteină* 107

Tehnică și raționalizarea muncii

Ecaterina Nichiforescu, D. Winter, Sanda Sauvard, Cornelia Stănescu — *Considerații asupra preparării unui extract hidroalcoolic din frunzele de* Cynara scolymus 113

Istoria farmaciei

Al. G. Raicoviceanu, C. I. Bercuș — *Din trecutul farmaciștilor din Moldova* 119

Congrese, Consfătuiri

Referate

Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P., nr. 10/5685/1967.

I. P. „Informația" — c. 6265 | 41 500 | Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil : prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct : prof. E. CIONGA
Secretari de redacţie : farm. ŞT. TAMAŞDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRII:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEŞAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V CRISTEA, farm GH. DAIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z. FIRŞIROTU, prof. N. IOANID. prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. M. LUPAŞ, farm AL. MATEI (Piteşti), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ŞTEFĂNESCU, conf. N. ŢUCHEL

3

MARTIE 1968

ÎN ATENŢIA AUTORILOR:

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului nr. 8, raionul 16 Februarie, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi:

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii:
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză şi germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:

— ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obţinute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor: — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece:

— numele autorului;
— iniţialele prenumelui;
— titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balş, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:

a) numele autorilor;
b) iniţialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internaţională;
e) anul apariţiei;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Raionul 16 Februarie, Bucureşti

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 3 MARTIE 1968

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

Interacțiunea excipienților cu medicamente

Nota II. Influența agenților ajutători macromoleculari asupra dializei unor substanțe medicamentoase

Prof. P. IONESCU-STOIAN, dr. E. SAVOPOL, DESPINA ȘERBANESCU, VERONA IONICĂ

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Într-o lucrare anterioară, în care s-a studiat influența perturbatoare a agenților macromoleculari utilizați ca excipienți asupra solubilității în apă a medicamentelor, s-a arătat că la acest fenomen concură mai multe mecanisme de solubilizare, între care nu este exclusă posibilitatea formării de complecși. Totodată s-a arătat că, dependent de natura agentului macromolecular sau a substanței medicamentoase, aceste mecanisme de solubilizare pot acționa izolat numai în mod excepțional, ele cumulîndu-se în general.

Pentru acest motiv, prin metoda solubilizării nu se poate preciza contribuția pe care o are formarea de complecși în fenomenul de solubilizare, apreciindu-se astfel numai efectul final și ca atare această metodă este lipsită de specificitate și insuficientă în evaluarea *in vitro* a naturii și intensității interacțiunii dintre excipienții macromoleculari și medicamente.

Pe de altă parte, capacitatea de solubilizare a acestui tip de excipienți nu poate constitui un criteriu de selecționare a acestora, pentru excluderea sau limitarea utilizării lor în practica farmaceutică.

Literatura mai indică și dializa, ca un alt mijloc pentru evidențierea formării de complecși în sistemele agent macromolecular-medicament, considerînd că acest fenomen se manifestă prin scoaterea din sistem a unei cantități din substanța testată care nu va dializa, astfel că la echilibru se va găsi în dializat o cantitate mai mică decît în probele-martor fără agent macromolecular, reprezentînd substanța necomplecsată (3, 6, 9, 10, 11, 13).

Pe de altă parte, într-o lucrare publicată în 1964, G. Dastugue și colab. explică retardarea dializei procainei, lidocainei și cocainei în prezența agenților de viscozitate, ca urmare a modificării permeabili-

tăţii membranei de dializă, sub acţiunea agentului de viscozitate (1), excluzînd astfel formarea de complecşi.

În ce priveşte metodologia de lucru, tehnica echilibrului dialitic este în esenţă cea utilizată de Klotz şi colab. (10), cu unele modificări, în sensul că sînt folosite diferite tipuri de membrane : nylon (14), celuloză regenerată SS (15), celuloză Visking (2, 6), piroxilină (5), cauciuc (13), precum şi aparate care permit dializarea sub agitare (14) sau cu cantităţi reduse de soluţii (15, 17).

Experimentările au fost conduse la temperatura ordinară sau la temperaturi de 30—40° (13), pe unii autori interesîndu-i influenţa acestui factor asupra fenomenului de complecsare.

Alţi autori atrag atenţia asupra efectului Donnan cînd dializa unor agenţi anionici se efectuează în soluţii fiziologice.

Datele aflate în literatură, privitoare la formarea complecşilor şi decelarea lor prin metoda dializei, sînt insuficiente şi au un caracter practic limitat ; ele se referă îndeosebi la comportarea conservanţilor în soluţiile agenţilor macromoleculari, în vederea conservării lor sau pentru demonstrarea existenţei complecşilor, fără a ridica problema importantă a interacţiunii excipienţilor cu substanţele medicamentoase ca sursă de inactivare sau modificare a acţiunii lor terapeutice.

Astfel, pe baza acestor studii s-a ajuns la concluzia formării de complecşi între nipaesteri şi polietilenglicoli (11, 13), metilceluloză, polivinilpirolidonă, gelatină (11), polisorbaţi (14, 13), precum şi între fenoli şi polietilenglicoli (6, 13), polisorbaţi (13) etc.

Pe de altă parte, majoritatea acestor studii nu sînt conduse într-o manieră care să permită o corelare directă între diferitele aspecte ale interacţiunii, din care să reiasă o analogie între comportarea la solubilizare şi cea la dializă a unui sistem agent macromolecular-substanţă medicamentoasă.

Obiectivele prezentei cercetări au fost următoarele :

— studierea influenţei agenţilor macromoleculari asupra dializei substanţelor medicamentoase ca mijloc de stabilire a naturii şi intensităţii interacţiunii dintre excipienţi şi medicamente ;

— verificarea ipotezei amintite, a modificării permeabilităţii membranei de dializă sub influenţa agenţilor de viscozitate ;

— aplicarea metodei dialitice la studierea comportării eventualilor complecşi dintre agenţii macromoleculari şi medicamente în condiţii fiziologice, în vederea stabilirii importanţei practice a interacţiunii din aceste sisteme asupra valorii terapeutice a medicamentelor orale.

*

În prima parte a studiului s-a urmărit influenţa prezenţei agenţilor macromoleculari asupra dializei cîtorva substanţe medicamentoase.

Rezultatele obţinute sînt prezentate în mai multe diagrame, din observarea cărora se vede că, dependent de natura substanţelor puse în prezenţă, curbele de dializă în timp sînt liniare sau formate din segmente cu înclinaţii diferite faţă de orizontală.

Interpretarea acestor curbe de dializă conduce la concluzii diferite, după forma şi înclinarea lor ; astfel :

a) în cazul curbelor liniare se pot prezenta două situaţii :

1. curba de dializă a substanţei testate în prezenţa agentului macromolecular se suprapune pe curba de dializă a martorului constituit

din substanța testată fără vreun adaus, ceea ce denotă lipsa vreunei interacțiuni(fig. 1) ;

2. curba de dializă a substanței testate în prezența agentului macromolecular se îndepărtează de curba de dializă a martorului, ajungînd la echilibru mai tîrziu, ceea ce arată că ritmul de dializă este încetinit datorită viscozității crescute a mediului și ca atare denotă, de asemenea, lipsa unei interacțiuni. Acesta este cazul cel mai frecvent întîlnit și care se poate manifesta printr-o încetinire a ritmului

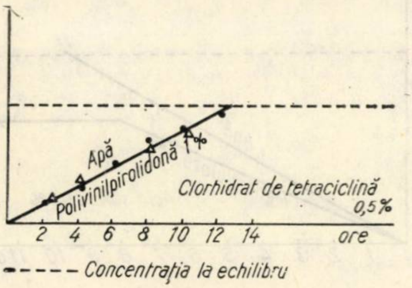


Fig. 1

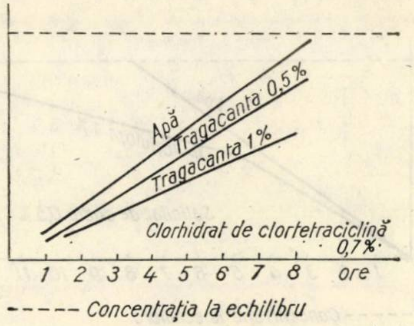


Fig. 2

de transfer al medicamentului din forma farmaceutică în organism, dacă nu intervine o scădere a viscozității prin diluarea medicamentului în tractul gastrointestinal (fig. 2).

b) în cazul curbelor formate din segmente, se pot prezenta de asemenea două situații diferite :

1. Ambele segmente ale curbei de dializă a substanței testate, în prezența agenților macromoleculari, sînt înclinate față de orizontală, al doilea segment avînd un unghi de înclinație mai mic, arătînd un ritm de dializă, în timp, diferit mai rapid în prima fază a dializei, urmat de o scădere a ritmului (fig. 3).

Această comportare poate denota formarea de adducți cu o stabilitate foarte redusă, în care fenomenele de adsorbție sînt dependente de raportul dintre concentrația substanței adsorbite față de concentrația substanței libere.

În măsura în care substanța liberă părăsește sistemul, raportul menținîndu-se nemodificat, o cantitate din substanța medicamentoasă se desoarbe pînă la atingerea echilibrului.

În cazul sistemelor în care intervine solubilizarea micelară (polisorbați), existența unui asemenea tip de curbă poate fi pusă în legătură cu creșterea concentrației critice micelare a agentului macromolecular, ca urmare a scăderii concentrației substanței dizolvate în apă, datorită, dializei acesteia. Acest fenomen, semnalat de Mulley și colab. (12), are ca efect modificarea structurii micelelor, cu scăderea capacității de dizolvare, eliberîndu-se o nouă cantitate de substanță medicamentoasă.

2. Primul segment al curbei de dializă a substanței testate în prezența agenților macromoleculari este înclinat, în timp ce al doilea este paralel cu orizontala, arătînd în prima fază un ritm de dializă crescut, urmat, în faza a doua, de încetarea dializei înainte de atingerea echilibrului (fig. 4).

Acest tip de curbă ne-a atras atenţia, întrucît încetarea dializei înainte de atingerea echilibrului poate fi o dovadă a unei interacţiuni cu urmări în comportarea *in vivo* a medicamentului.

Încetarea dializei înainte de atingerea echilibrului poate fi interpretată, fie ca o reacţie de coeziune cu formarea unui complex stabil la diluare, fie prin atingerea unui echilibru de partiţie a substanţei medicamentoase testate între solvenţii aflaţi deoparte şi de cealaltă a membranei de dializă, respectiv apa şi soluţia agentului macromolecular.

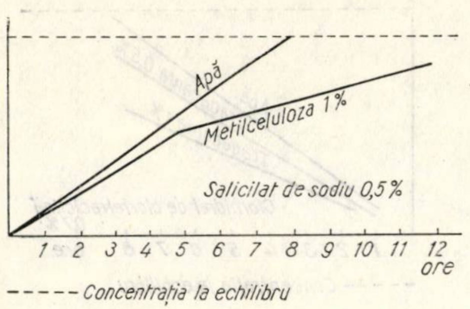


Fig. 3

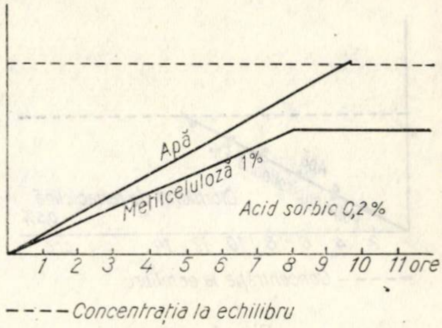


Fig. 4

Din rezultatele prezentate şi interpretarea curbelor de dializă reiese că fenomenul dializei este perturbat, în cazul sistemelor studiate, de mecanisme diferite, între care se atrage atenţia asupra influenţei viscozităţii şi a posibilităţii formării de adducţi instabili la diluare sau complecşi stabili, precum şi a repartizării substanţei medicamentoase în mod diferit în mediile de dializă, conform coeficientului de partiţie.

Aceste observaţii arată că metoda dializei nu poate da indicaţii sigure asupra formării de complecşi în sistemele agent macromolecular-medicament, rezultatele obţinute prin tehnica obişnuită reprezentînd acţiunea cumulată a factorilor amintiţi.

O problemă importantă o constituie modalitatea precizării mecanismului care predomină în cazul încetării dializei înainte de atingerea echilibrului.

În studiul referitor la influenţarea solubilităţii substanţelor de către agenţii macromoleculari s-au arătat mai multe posibilităţi de interpretare a creşterii solubilităţii, care exclud formarea de complecşi. Luînd în considerare efectul de solubilizare al polisorbaţilor am comparat comportarea la dializă a acidului sorbic în prezenţa polisorbatului 60, cu rezultatele obţinute la solubilizare. Experienţa a fost condusă în modul următor :

a) s-a agitat 24 de ore un exces de acid sorbic în apă şi în soluţie de polisorbat 60 de concentraţii diferite (0,20—2,0%) şi s-a determinat solubilitatea la 20° ;

b) s-au efectuat dialize de acid sorbic în soluţii 10% în apă şi soluţii de polisorbat 60 de concentraţii diferite (0,20—2%) şi s-a determinat cantitatea de acid sorbic la echilibru. Rezultatele obţinute sînt consemnate în tabelul I.

Din rezultatele prezentate se observă că între cantitatea de acid sorbic nedializată și cea dializată există un raport constant în toate determinările. De asemenea se mai observă că între cantitatea de acid sorbic dizolvată în soluțiile de polisorbat 60 și cantitatea dizolvată în apă există un raport constant în toate determinările. Identitatea acestor raporturi demonstrează că în ambele experiențe acționează același fenomen, ceea ce ne-a determinat să presupunem că încetarea dializei înainte de echilibru poate fi pusă pe seama repartizării substanței testate, între cei doi solvenți aflați pe de o parte și de alta a membranei, respectiv apa și soluția de polisorbat 60.

Tabelul I

Acid sorbic solubilizat			Acid sorbic		
în apă	în soluția de polisorbat 60	Raportul b/a	nedializat %	dializat %	Raportul c/d
0,211 5 g	0,2 % 0,248 0 g	1,172	54	46	1,174
	0,4 % 0,265 0 g	1,253	55	45	1,222
	0,6 % 0,270 0 g	1,276	56	44	1,272
	0,8 % 0,281 8 g	1,332	57	43	1,325
	1,0 % 0,295 0 g	1,395	58	42	1,380
	1,2 % 0,298 3 g	1,410	59	41	1,439
	1,4 % 0,306 6 g	1,449	59	41	1,439
	1,6 % 0,317 6 g	1,501	60	40	1,500
	1,8 % 0,320 4 g	1,514	60	40	1,500
	2,0 % 0,331 4 g	1,568	61	39	1,564

Această interpretare nu exclude însă formarea de complecși ca explicație a solubilizării acidului sorbic în soluțiile de polisorbat 60.

În continuarea studiului nostru am modificat experimentările, în sensul că dializa a fost condusă în modul arătat pînă la echilibru, după care apa din partea exterioară a membranei a fost înlocuită și dializa continuată pînă la un nou echilibru. Rezultatele obținute sînt consemnate în graficul din fig. 5.

Din rezultatele prezentate se observă că în ambele situații raportul dintre substanța nedializată și cea dializată a fost identic.

Acest fapt pledează pentru ipoteza partajării substanței între cei doi solvenți.

Pentru a elucida acest aspect s-a modificat experimentarea, în sensul că dializele au fost efectuate, atît la 20°, cît și la 37°.

Din rezultatele obținute se observă că deși viteza de dializă a crescut, raportul dintre cantitatea de substanță dializată și cea nedializată se menține neschimbat. Acest fapt exclude interpretarea legată de formarea de complecși, deoarece efectul căldurii asupra fenomenului de solubilizare este diferit față de efectul asupra disocierii complecșilor.

În concluzie, în cazul obținerii de curbe de dializă care prezintă un platou înaintea atingerii echilibrului, este necesară continuarea dializei după înlocuirea dializatului cu apă și stabilirea raportului între substanța dializată și cea nedializată. În cazul menținerii raportului constant putem considera că fenomenul este dominat de partiția substanței medicamentoase între apă și soluția agentului macromolecular.

Dacă raportul crește, este o dovadă de formare a unui complex stabil.

Menționăm că similitudinea rezultatelor obținute prin metoda solubilizării și prin dializă permite simplificarea studiului, prin faptul că se evită neajunsurile uneori de nerezolvat, ale dozării substanțelor medicamentoase dizolvate, alături de agenții macromoleculari. Prin acest procedeu toate determinările se efectuează în dializat, evitîndu-se influența perturbatoare a substanțelor macromoleculare asupra determinărilor, fenomen observat și de alți autori (4, 8, 16).

★

În experimentările efectuate în prima parte a lucrării de față s-a considerat că membrana de dializă nu se modifică sub acțiunea substanțelor care constituie elementele sistemelor studiate. În această privință există posibilitatea adsorbției substanțelor medicamentoase pe membrana de dializă, precum și a influențării permeabilității acesteia de către agenții macromoleculari. Ambele efecte pot conduce la rezultate eronate, din care să reiasă o interacțiune în cadrul sistemului agent macromolecular-medicament.

Referitor la aceste aspecte literatura arată că adsorbția substanțelor medicamentoase pe membrana de dializă este posibilă, dar în orice caz neglijabilă în condițiile concentrațiilor utilizate în studii de acest fel (11, 14). În privința modificării permeabilității membranei sub acțiunea agenților macromoleculari, unii cercetători (1) caută să explice prin acest fenomen comportarea la dializă a sistemelor agent macromolecular-medicament, combătînd ipoteza formării de complecși în cadrul acestor sisteme. Toate celelalte studii citate, referitoare la problema interacțiunii între agenții macromoleculari și medicamente nu se preocupă de aceste aspecte.

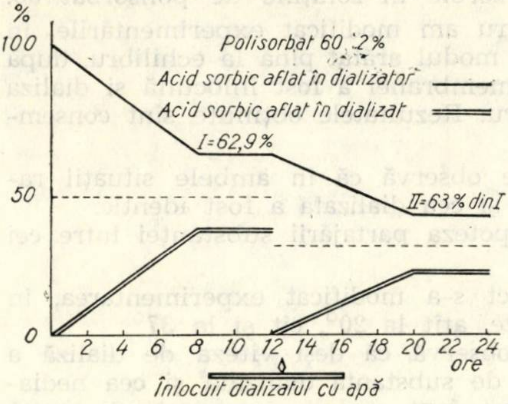


Fig. 5

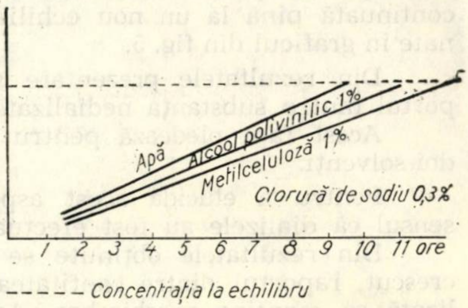


Fig. 6

De aceea, în continuarea studiului nostru, s-au efectuat cîteva experimentări în vederea stabilirii interacțiunii eventuale a membranei de dializă cu elementele sistemelor studiate anterior.

Astfel s-a supus dializei clorură de sodiu (în concentrație de 0,30%, pentru a nu produce floculare coloizilor), în prezența metilcelulozei 1%, precum și a alcoolului polivinilic 1%, cînd după 12 ore echilibrul de dializă al clorurii de sodiu a fost atins indiferent de natura agentului macromolecular (fig. 6).

Din rezultatele obținute, se observă că dializa clorurii de sodiu nu a fost influențată, nici ca ritm, nici cantitativ, întrucît curbele de dializă ale sistemului agent macromolecular-clorură de sodiu se suprapun peste curba-martor a soluției apoase de clorură de sodiu.

Această experiență demonstrează că permeabilitatea membranei de dializă nu este modificată printr-un contact de 12 ore cu agentul macromolecular.

În altă experiență s-au supus dializei diferite substanțe medicamentoase, în prezența aceluiași agent macromolecular. Comportarea acestora a fost diferită, dependent de natura substanței, așa cum reiese din graficul din fig. 7.

Faptul că rezultatele obținute cu diferite substanțe medicamentoase diferă, deși dializele au fost conduse în prezența aceluiași agent macromolecular, demonstrează că în comportarea diferită la dializă a intervenit natura diferită a acestor substanțe. Se mai observă că față de probele martor, curbele de dializă, în prezența agentului macromolecular, arată o încetinire a ritmului de dializă.

Acest fapt se datorește viscozității crescute a mediului, care jenează mișcarea moleculelor substanțelor, așa cum reiese din graficul din fig. 8, în care este prezentată comportarea la dializă a unei substanțe, în prezența cantităților crescute ale aceluiași agent macromolecular.

Faptul că permeabilitatea membranei nu a fost influențată s-a dovedit și prin altă experiență, în care aceleași membrane după îndepărtarea soluțiilor de agent macromolecular-medicament, au condus la rezultate identice cu membrane noi, menținute aceeași perioadă de timp în apă, cînd au fost utilizate la dializa probelor martor.

În ceea ce privește eventualitatea unei interacțiuni a membranei de dializă cu substanța medicamentoasă, probele-martor efectuate în paralel au eliminat micile diferențe aflate la determinările cantitative.

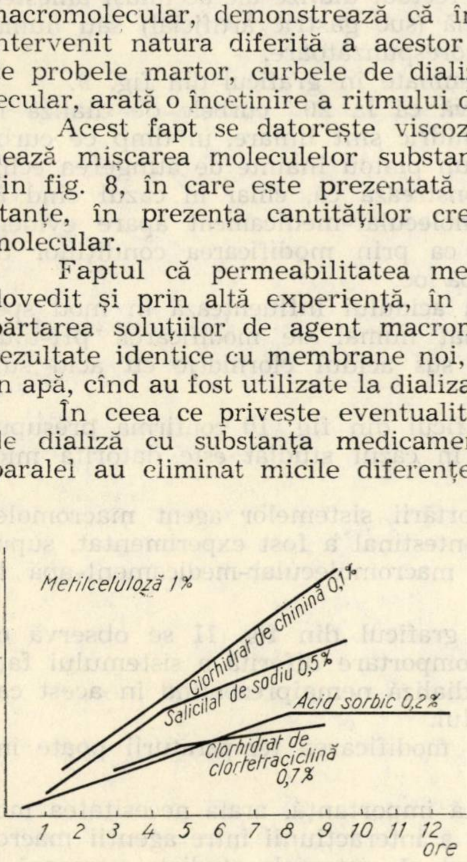


Fig. 7

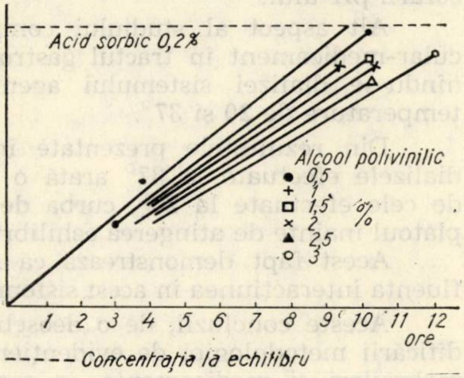


Fig. 8

În concluzie, în sistemele studiate nu s-a observat influențarea permeabilității membranei datorită prezenței agenților macromoleculari, și ca atare acest factor nu poate fi implicat în comportarea la dializă a sistemelor agent macromolecular-medicament.

Influența viscozității mediului poate fi eliminată în studii comparative, dacă se utilizează concentrații potrivite de agenți macromoleculari, astfel ca soluțiile obținute să prezinte o viscozitate egală (de exemplu : soluțiile de metil celuloză 0,10%, polivinil-pirolidonă 1,5%,

alcoolul polivinilic 0,5%, polietilenglicolul 400 5%, pectina 0,20% prezintă aceeași viscozitate ca soluția de gumă arabică 1%).

★

Un alt aspect al problemei interacțiunii agenților macromoleculari cu substanțele medicamentoase l-a constituit stabilirea unei metodologii prin care să se poată urmări comportarea sistemelor agent macromolecular-medicament în condițiile administrării orale.

S-a considerat că pentru acest studiu poate fi utilizată metoda dializei. În acest scop s-au efectuat următoarele experimentări : soluția apoasă a substanței medicamentoase și a agentului macromolecular s-a agitat 5 ore pentru perfectarea interacțiunii eventuale, după care s-au supus dializei. În paralel s-au efectuat dialize ale aceluiași amestec. în prezența soluției acide de pepsină (suc gastric artificial) sau numai a acidului clorhidric în concentrație corespunzătoare.

Rezultatele obținute sînt consemnate în graficul din fig. 9.

Din aceste rezultate se observă că la 20° curbele de dializă în suc gastric artificial și în acid clorhidric sînt liniare, în timp ce curba obținută la dializa în apă prezintă un platou înainte de atingerea echilibrului în fig. 4. Acest fapt demonstrează că, chiar în cazul cînd *in vitro*, într-un sistem agent macromolecular-medicament apare evident o interacțiune, există posibilitatea ca prin modificarea condițiilor de pH această interacțiune să nu mai aibă loc.

Pentru a verifica dacă natura acidului influențează în mod specific sau fenomenul este determinat numai de modificarea pH-ului, s-a înlocuit în experiența de mai sus acidul clorhidric cu acid sulfuric la acelaşi pH.

Rezultatele consemnate în graficul din fig. 10 confirmă presupunerea că influențarea interacțiunii în cazul studiat este datorită micșorării pH-ului.

Alt aspect al studiului comportării sistemelor agent macromolecular-medicament în tractul gastro-intestinal a fost experimentat, supunîndu-se dializei sistemului agent macromolecular-medicament-apă la temperatura de 20 și 37°.

Din rezultatele prezentate în graficul din fig. 11 se observă că dializele efectuate la 37° arată o comportare diferită a sistemului față de cele efectuate la 20°, curba de dializă nemaiprezentînd în acest caz platoul înainte de atingerea echilibrului.

Acest fapt demonstrează că și modificarea temperaturii poate influența interacțiunea în acest sistem.

Aceste concluzii, de o deosebită importanță, arată necesitatea modificării metodologiei de evidențiere a interacțiunii între agenții macromoleculari și medicamente, în sensul că sistemele studiate urmează a fi supuse dializei în condițiile din mediul gastric și intestinal la 37°.

Soluția agentului macromolecular și a medicamentului se agită la 20°, timp de 5—6 ore, se acidulează cu acid clorhidric la pH-ul sucului gastric, se încălzește la 37° și se aduce în interiorul dializatorului. În exterior se introduce un volum egal de soluție de acid clorhidric de aceeași concentrație. După 2 ore se stabilește cantitatea dializată, comparativ cu o probă-martor prelucrată în același mod, dar care nu conține agentul macromolecular. Dacă cantitatea dializată este mai mică decît 50% față de cea supusă dializei, există eventuali-

tatea unei interacțiuni, diferența indicînd măsura în care această interacțiune se reflectă asupra activității medicamentului în stomac. În cazul unei încetiniri a ritmului de dializă se îndepărtează dializatul și se înlocuiește cu un volum egal de soluție alcalină la pH-ul

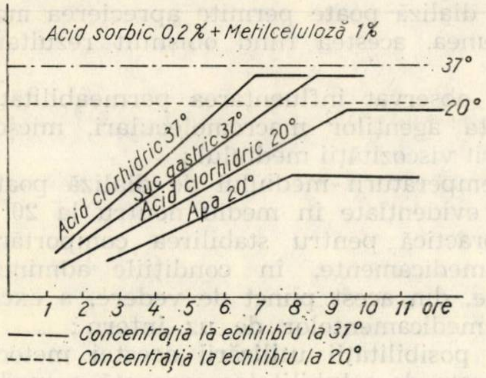


Fig. 9

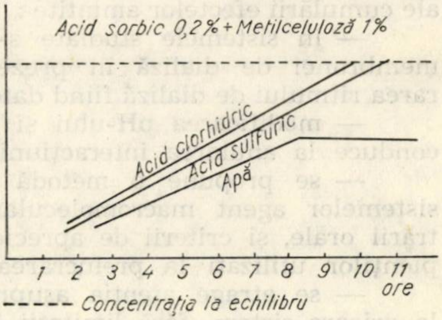


Fig. 10

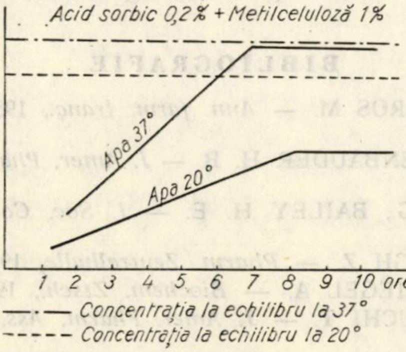


Fig. 11

lichidului intestinal. Se aduce și proba din dializator la același pH și se continuă dializa la 37°, încă 2 ore.

Cînd cantitatea de medicament dializată în mediul acid și cel alcalin totalizează 50% din cantitatea inițială, supusă dializei, se poate considera că între aceasta și agentul ajutător macromolecular nu a avut loc o interacțiune care să influențeze nefavorabil comportarea medicamentului în mediul gastrointestinal. Diferențele existente dau indicații asupra mărimii acestei influențe și pot deveni indici cantitativi privind criteriul de apreciere a unui excipient în vederea utilizării sale la prelucrarea formelor farmaceutice de uz oral.

CONCLUZII

Din rezultatele prezentate și din observațiile făcute se pot trage următoarele concluzii :

— pentru evidențierea interacțiunilor care pot avea loc între medicamente și agenții ajutători macromoleculari „metoda dializei" este superioară „metodei solubilizării" ;

— natura interacţiunilor este diferită, existînd posibilitatea ca fenomenul să fie dominat de partiţia substanţei medicamentoase între apă şi soluţia agentului macromolecular sau să fie datorit formării unui adduct sau chiar a unui complex stabil la diluare, un rol important fiind jucat de viscozitatea mediului.

— interpretarea curbelor de dializă poate permite aprecierea mecanismului care domină interacţiunea, acestea fiind obişnuit rezultate ale cumulării efectelor amintite ;

— în sistemele studiate s-a observat influenţarea permeabilităţii membranei de dializă în prezenţa agenţilor macromoleculari, micşorarea ritmului de dializă fiind datorit viscozităţii mediului ;

— modificarea pH-ului şi temperaturii mediului de dializă poate conduce la anularea interacţiunii evidenţiate în mediu neutru la 20° ;

— se propune o metodă practică pentru stabilirea comportării sistemelor agent macromolecular-medicamente, în condiţiile administrării orale, şi criterii de apreciere, din acest punct de vedere, a excipienţilor utilizaţi la prelucrarea medicamentelor de uz intern ;

— se atrage atenţia asupra posibilităţii utilizării acestei metode la oricare sistem, fără limitaţii legate de solubilitatea crescută a medicamentului în apă, precum şi de interferenţe la determinarea cantitativă a medicamentului, datorită prezenţei agentului macromolecular.

BIBLIOGRAFIE

1. DASTUGUE G., DECROS M. — *Ann. farm. franç.*, 1959, vol. XVII, p. 359—366.
2. DE LUCA P., KOSTENBAUDER H. B. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1960, *49*, 7, p. 43—437.
3. DE NAVARRE M. G., BAILEY H. E. — *J. Soc. Cosmetic Chem.*, 1956, 7, p. 427.
4. DUPCEZEK, VASTAGH Z. — *Pharm. Zentralhalle*, 1960, *99*, p. 169—177.
5. ETTICH F., HELLRIEGEL A. — *Biochem. Ztsch.*, 1938, *248*, p. 65.
6. GUTTMAN D., HIGUCHI T. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1956, *45*, 10, p.659—664.
7. HIGUCHI T., LACH J. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1954, *43*, 8, p. 465—470.
8. HISASHI N., KEIJI S. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1954, *74*, p. 1 402—1 403 (*ref. Chem. Abstr.*, 1955, 4 440 b).
9. KENNON L., HIGUCHI T. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1956, *45*, 3, p. 157—160.
10. KLOTZ J. M., WALKER M. F., PIVAN R. B. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, 68, p. 1 486.
11. MIYAWAKI M. G., PATEL N. K., KOSTENBAUDER H. B. — *J. Amer. Pharm, Ass. Sci. Ed.*, 1959, *48*, 6, p. 315—319.
12. MULLEY B. A., METCOLF A. D. — *J. Colloid Sci.*, 1962, *17*, p. 523—7.
13. PATEL N. K., FOSS N. E. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, *53*, p. 94—97.
14. PATEL N. K., KOSTENBAUDER H. B. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1958, *47*, p. 289—293.
15. REDMAN G. D., CRISTIANI J. E., SPERANDIO J. GLEN — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1960, *49*, 2, p. 98—100.
16. TOMOTSU J., KAJIRO M., TAKAKI S. — *Nippon Kagaku Zasshi*, 1956, *77*, p. 1 240—1 243 (ref. *Chem. Abstr.*, 1956, 9 826 a, 1957, 10 187 f).
17. WOLFFGANG H. — *Pharmazie*, 1962, *17*, 7, p. 403—5.

Articol intrat în redacţie la 13.X.1967.

Indicele de clasificare : 615—033:547.394

FARMACIA
vol. XVI, nr. 3, anul 1968

Cedarea substanţelor active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază dc matriţă de polietilenă amil-sodiu

Nota I. Adsorbţia şi condensarea capilară pe polietilena amil-sodiu

A. MOLDOVAN

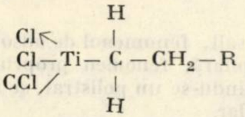
Într-o serie de lucrări publicate sau comunicate anterior (1, 2, 3) s-a emis ipoteza că cedarea substanţei active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă de polietilenă amil-sodiu (brevet românesc) se face după legile dizolvării şi difuziunii. Datorită inerţiei chimice a polietilenei AS nu s-ar produce nici o interacţiune chimică între aceasta şi substanţele active încorporate. Pentru acelaşi motiv, dinamica cedării n-ar fi influenţată de varietatea interindividuală a lichidelor digestive.

Polietilena AS este într-adevăr inertă din punct de vedere chimic. Fomrula ei de constituţie nu prezintă funcţii chimice reactive :

$$Cl_3Ti\,(CH_2)_2\,R$$

Ne-am pus problema dacă totuşi nu ar putea avea loc unele fenomene de adsorbţie care ar limita posibilităţile de cedare a substanţelor active şi ar duce la abateri în privinţa eliberării acestora după legile dizolvării şi difuziunii.

La nivelul moleculei de polietilenă AS, deşi inertă din punct de vedere chimic, este posibilă producerea unui fenomen de inducţie :



care poate conferi reactivitate grupării triclortitan şi celor doi hidrogeni din gruparea metilenică legată de titan. Prin crearea, astfel, la suprafaţa particulelor de polietilenă a unui cîmp de forţe nesatisfăcute, acestea ar putea adsorbi, fixa prin legături van der Waals, într-un monostrat de particule (teoria lui Langmuir) însăşi substanţa încorporată sau unele substanţe din lichidele digestive.

Pentru a verifica eventuala capacitate de adsorbţie a polietilenei AS s-a procedat la determinarea izotermelor sale de adsorbţie faţă de acidul formic şi albastrul de metilen. Izotermele de adsorbţie sînt diagrame reprezentînd variaţia cantităţii de substanţă adsorbită în funcţie de concentraţia soluţiei de adsorbat aflată la echilibru, determinările se efectuează la temperatură constantă.

Adsorbţia din soluţie pe polietilena AS ar fi în acest caz de tip Freundlich sau Langmuir.

Izotermele de adsorbţie Freundlich trebuie să verifice relaţia

$$\frac{x}{m} = K \cdot c^{\frac{1}{n}}$$

care sub formă logaritmată devine $\lg \frac{x}{m} = \frac{1}{n} \lg c + \lg K$

Reprezentată grafic, în coordonate normale, rezultă o ramură de parabolă, iar în coordonate logaritmice, o dreaptă. Semnificaţia simbolurilor din cele două relaţii este următoarea:

x = cantitatea de substanţă adsorbită;
m = cantitatea de adsorbant;
c = concentraţia soluţiei la echilibru;
K şi $\frac{1}{n}$ sînt constante care se pot determina prin calcul sau grafic.

Înlocuind în forma logaritmată a relaţiei lui Freundlich determinările a două probe consecutive se formează un sistem de ecuaţii cu două necunoscute, prin rezolvarea căruia se obţine

$$n = \frac{\lg c_2 - \lg c_1}{\lg x_2 - \lg x_1},$$

care prin înlocuire în forma nelogaritmată permite calcularea celeilalte constante:

$$K = \frac{x_1}{m \cdot c_1^{\frac{1}{n}}}$$

Grafic, folosind reprezentarea dublu-logaritmică a izotermei de adsorbţie, valoarea lui $\frac{1}{n}$ rezultă din panta dreptei $\left(\operatorname{tg}\alpha = \frac{1}{n}\right)$, iar valoarea lui K, din ordonata la origine (lgK).

Izotermele de adsorbţie de tipul Langmuir sînt reprezentate grafic, de asemenea, printr-o ramură de parabolă. Ele verifică relaţia

$$\frac{x}{m} = K \frac{bc}{1 + bc}$$

în care x, m şi c au aceeaşi semnificaţie, iar K şi b sînt constante pentru cazul dat. Pentru noi este convenabilă folosirea formei liniarizate a ecuaţiei:

$$\frac{1}{x} = \frac{1}{K} + \frac{1}{Kb} \cdot \frac{1}{c}, \text{ în care } m = 1$$

Caracterizarea fenomenului de adsorbţie ca fiind de tip Langmuir se poate face practic prin reprezentarea grafică în coordonate normale, a valorilor $\frac{1}{x}$ şi $\frac{1}{c}$, care vor trebui să se înscrie pe o dreaptă.

Cînd izoterma prezintă un salt, fenomenul de adsorbţie este însoţit şi de o condensare capilară (fig. 1). Condensarea capilară, fenomen propriu gazelor, se poate produce şi în cazul adsorbţiei din soluţie; adsorbindu-se un polistrat, se ajunge la o concentrare mare, care poate duce la cristalizarea în capilar.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Izotermele de adsorbţie au fost determinate faţă de acidul formic şi albastrul de metilen.

Acidul formic, moleculă mică, lipsită de un lanţ hidrocarbonat, este puternic polarizată, fenomen la care contribuie şi conjugarea internă la nivelul funcţiei carboxilice (4):

$$H - \overset{\overset{O}{\searrow}}{C} - O - H \leftrightarrow H - \overset{\diagup O^{-}}{C} = \overset{+}{O} - H$$

Albastrul de metilen, derivat tiazinic, conține un atom de S și unul de N, care închid inelul heterociclic, precum și două grupe NH_2 în poziția para, față de un atom de N central. Fiind vorba de un sistem conjugat prin repartiția diferită a electronilor π s-au propus următoarele structuri (4):

Electronii neparticipanți ai S și ai atomilor de N, conjugarea internă, și ca urmare sarcina electrică a moleculei, constituie elemente care pot determina adsorbirea albastrului de metilen.

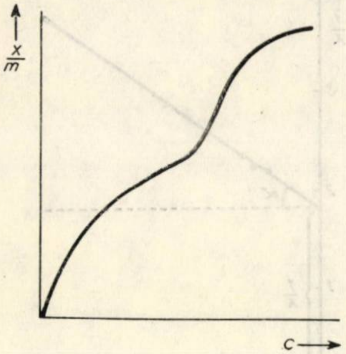


Fig. 1. — Izotermă de adsorbție și condensare capilară.

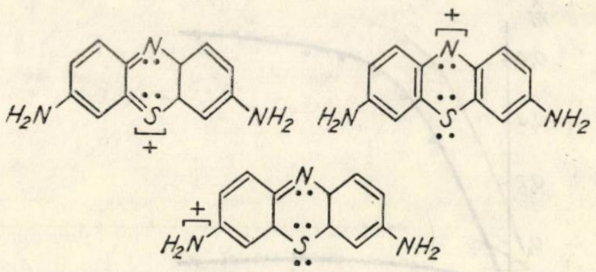


Fig. 2. — Structura chimică și repartiția diferită a electronilor π ai albastrului de metilen.

Polietilena AS, adsorbantul în cazul nostru, a fost utilizată ca atare, sub formă de pulbere, mărimea medie a particulei fiind de 200 μ, precum și sub formă de microcomprimate, avînd diametrul de 5 mm, iar grosimea de 0,7 mm (cca 60 buc./g).

Un g adsorbant a fost agitat mecanic timp de 15 minute cu cîte 100 ml din soluțiile de acid formic și respectiv albastru de metilen de concentrații cunoscute. După stabilirea echilibrului de adsorbție soluțiile au fost redozate.

DISCUTAREA REZULTATELOR

În cazul soluțiilor de acid formic, variațiile concentrațiilor la echilibru, în raport cu concentrațiile inițiale, se situează în limitele de eroare ale metodelor volumetrice (tabelul I). Reprezentarea grafică a izotermei de adsorbție, în acest caz, ar descrie o curbă care tinde să se suprapună pe abscisă. Capacitatea de adsorbție a polietilenei față de acidul formic tinde deci spre 0.

În cazul soluțiilor de albastru de metilen, însă, capacitatea de adsorbție a pulberii de polietilenă AS este evidentă. Adsorbția este mult scăzută în cazul microcomprimatelor, datorită suprafeței de contact poli-

Tabelul I

Adsorbția acidului formic pe polietilena AS pulbere și microcomprimate

Normalitatea soluției de acid formic	Polietilena AS pulbere		Polietilena AS microcomprimate	
	Normalitatea după echilibrul de adsorbție N′	N − N′	Normalitatea după echilibrul de adsorbție N′	N − N′
0,014 78	0,014 79	−0,000 01	0,014 81	−0,000 03
0,028 62	0,028 59	+0,000 03	0,028 62	0,000 00
0,057 62	0,057 60	+0,000 02	0,057 62	0,000 00
0,115 8	0,115 8	0,000 0	0,115 6	+0,000 2
0,232 3	0,232 2	+0,000 1	0,232 3	0,000 0
0,475 3	0,475 4	−0,000 1	0,475 2	+0,000 1

etilenă-soluție, micșorată într-o măsură foarte mare (tabelul II, fig. 2). Determinările s-au făcut fotocolorimetric la Specol la 605 mμ. Prin reprezentarea grafică a datelor experimentale, x și c, în coordonate normale se obține o ramură de parabolă.

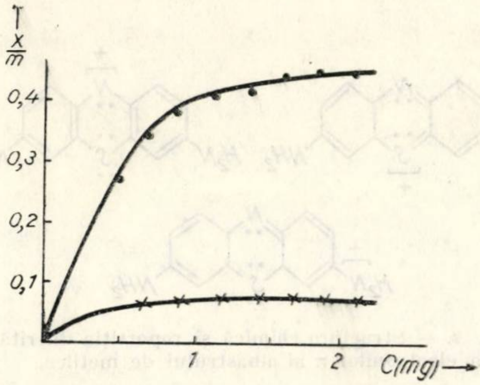


Fig. 3. — Izoterme de adsorbție pentru polietilena AS — albastru de metilen :
—·—·— polietilenă pulbere ;
—*—*— polietilenă microcomprimate.

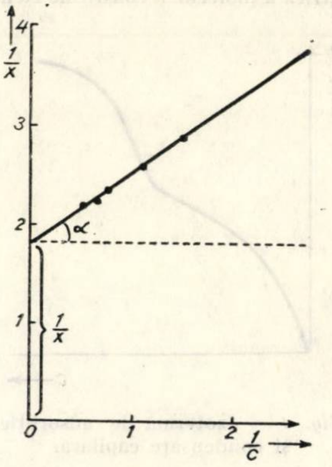


Fig. 4. — Izoterma de adsorbție liniarizată, polietilenă AS — albastru de metilen.

Întrucît, calculînd cu ajutorul relației lui Freundlich pe $\frac{1}{n}$ pentru perechile de date experimentale, nu se obține o valoare constantă, iar reprezentarea dublu-logaritmică nu descrie o dreaptă, se poate deduce că nu se produce o adsorbție de tip Freundlich.

Reprezentarea grafică în coordonate normale a lui $\frac{1}{x}$ și $\frac{1}{c}$ descrie o dreaptă ; se verifică deci forma liniarizată a relației Langmuir (fig. 4)

Se deduce grafic $\frac{1}{k} = 1{,}80$, se calculează $tg\alpha = 0{,}68$ și înlocuind în $tg\alpha = \frac{1}{bK}$ se obține $b = 2{,}65$.

Tabelul II

Adsorbția albastrului de metilen pe polietilenă AS

Concentrația albastrului de metilen în Hcl 0,001 n (mg %)	Polietilena AS pulbere		Polietilena AS microcomprimate	
	mg% rămas la echilibru	mg adsorbite de 1 g pulbere	mg% rămas la echilibru	mg adsorbție de 1 g microcomprimate
0,75	0,475	0,275	0,687	0,063
1,00	0,655	0,345	0,930	0,070
1,25	0,863	0,387	1,178	0,072
1,50	1,085	0,414	1,430	0,070
1,75	1,321	0,421	1,676	0,074
2,00	1,556	0,444	1,922	0,078
2,25	1,798	0,452	2,173	0,077

Rezultatele pledează pentru o adsorbţie de tip Langmuir.

Comportarea diferită a acidului formic şi a albastrului de metilen în ceea ce priveşte adsorbţia pe polietilena AS pulbere, deşi ambii produşi prezintă cîmpuri de forţe nesatisfăcute, este determinată de posibilitatea albastrului de metilen de a forma cvasicombinaţii chimice cu polietilena AS. Prin intermediul unor legături van der Waals, datorită fracţiunilor de sarcină, sînt posibile două cvasicombinaţii chimice: fie legarea albastrului de metilen la nivelul atomului de sulf de clorul din molecula polietilenei, datorită afinităţii sulfului faţă de clor, fie prin formarea de complecşi, titanul tetravalent putînd forma complecşi în care el este hexacoordonat.

Deşi moleculă mică şi puternic polarizată, acidul formic nu poate forma cvasicombinaţii cu polietilena.

Din grafice nu se observă tendinţa unui salt la concentraţii mai mari, dovadă că nu se produce un fenomen de condensare capilară, nici în cazul comprimatelor care au o structură capilară certă.

CONCLUZII

S-a cercetat capacitatea de adsorbţie şi condensare capilară a polietilenei AS utilizată la prepararea comprimatelor cu acţiune prelungită şi a microcomprimatelor, întrucît fenomenul ar putea interfera cedarea substanţei active încorporate.

Ca adsorbant s-au folosit acidul formic şi albastrul de metilen în soluţie apoasă.

Albastrul de metilen este adsorbit, izotermele sînt de tip Langmuir. Acidul formic nu este adsorbit.

Se conchide că polietilena AS, deşi inertă chimic, poate adsorbi unele substanţe cu care formează cvasicombinaţii chimice. Aceste observaţii pot fi utile la prepararea şi controlul cedării substanţei active din comprimatele şi microcomprimatele pe bază de matriţă de polietilenă AS.

BIBLIOGRAFIE

1. IONESCU-STOIAN, P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., BONCIOCAT N. BOGDAN C. — *Acta pharm. Jug.*, 1965, vol. 15, p. 41.
2. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., MOLDOVAN A., BONCIOCAT N., BOGDAN C. — Comunicare la Congresul F.I.P., Praga, august 1965.
3. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., MOLDOVAN A., BOGDAN C. — *Ann Pharm. franç.* (sub tipar) 1966.
4. NENIŢESCU D. C. — Tratat elementar de chimie organică, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1960, vol. I şi II, p. 681 şi 516.
5. DUVAL C. — Traité de micro-analyse, minérale, Presses scientifiques intérnationales, Paris 1955, vol. II, p. 8.
6. KELMER I. — Chimie fizică şi coloidală, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1965.
7. ŢILENSCHI S. — Chimie coloidală, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1964.
8. ERDEY-GRŰZ T., SCHAY G. — Chimie fizică teoretică, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1967, vol. I.
9. KIREEV V. A. — Chimie fizică, Ed. Tehnică, Bucureşti., 1962.

Articol intrat în redacţie la 3.X.1967.

Indicele de clasificare : 615.412. 5 : 615.415.7

RÉSUMÉ

A. Moldovan – LIBÉRATION DES SUBSTANCES ACTIVES DES COMPRIMÉS AVEC ACTION PROLONGÉE, À BASE DE MATRICE DE POLYÉTHYLÈNE AMYL-SODIUM. NOTE I. ADSORPTION ET CONDENSATION CAPILLAIRE SUR POLYÉTHYLÈNE AMYL-SODIUM

On étudie la capacité d'adsorption du polyéthylène amyl-sodium (brevet roumain) comparativement à l'acide formique et au bleu de méthylène. Le bleu de méthylène est adsorbé, l'isotherme d'adsorption étant du type Langmuir. L'acide formique n'est pas adsorbé.

Bien qu'inerte au point de vue chimique, le polyéthylène peut adsorber certaines substances avec lesquelles il forme probablement des quasi-combinaisons. Ces observations sont utiles pour la préparation des comprimés qui utilisent la matrice de polyéthylène amyl-sodium.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Moldovan – ABGABE DER WIRKSTOFFE AUS DEN TABLETTEN MIT LANGZEITWIRKUNG AUF DER GRUNDLAGE EINER POLYÄTHYLEN-AMYLNATRIUM-MATRIZE. I. MITTEILUNG. ADSORPTION UND KAPILLARKONDENSATION AN POLYÄTHYLEN-AMYLNATRIUM

Es wird das Adsorptionsvermögen von Polyäthylen-Amylnatrium (rumänisches Patent) in Vergleich zu Ameisensäure und Methylenblau untersucht. Methylenblau wird adsorbiert, seine Adsorptionsisotheme ist von Langmuirtyp. Ameisensäure wird nicht adsorbiert.

Sowohl aus chemischer Sicht inert, ist dieses Polyäthylen in der Lage, gewisse Stoffe zu adsorbieren, mit denen es wahrscheinlich in scheinbare chemische Verbindungen übergeht. Diese Beobachtungen sind von Nutzen bei der Herstellung von Tabletten, für die eine Polyäthylen-Amylnatrium-Matrize verwendet wird.

SUMMARY

A. Moldovan – THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES FROM PROLONGED ACTION TABLETS WITH AN AMYL-SODIUM POLYETHYLENE MATRIX. NOTE I. CAPILLARY ADSORPTION AND CONDENSATION ON AMYL-SODIUM POLYETHYLENE

The adsorption capacity of amyl-sodium polyethylene (Romanian patent) was studied comparatively with that of formic acid and methylene blue. Methylene blue was obtained, the adsorption isotherm being of the Langmuir type. Formic acid was not adsorbed.

Although chemically inert, this polyethylene may adsorb certain substances with which it probably forms chemical quasicombinations. These observations are useful for the preparation of tablets with an amyl-sodium polyethylene matrix.

РЕЗЮМЕ

А. Молдован — УТРАТА ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЧАЛ ТАБЛЕТКАМИ ОБЛАДАЮЩИМИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ И СОДЕРЖАЩИМИ В КАЧЕСТВЕ СВЯЗЫВАЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА ПОЛИЭТИЛЕНОВЫЙ АМИЛНАТРИЙ. СООБЩЕНИЕ 1. КАПИЛЛЯРНАЯ АДСОРБЦИЯ И КОНДЕНСАЦИЯ НА АМИЛ-НАТРИЕВОМ ПОЛИЭТИЛЕНЕ

Авторы произвели сравнительное исследование амил-натриевого полиэтилена (румынский патент) с точки зрения его способности адсорбировать муравьиную кислоту и метиленовую синьку. Синий метиленовый адсорбируется и его изотерма адсорбции принадлежит к типу Лангмуира. Муравьиная кислота не адсорбируется.

Несмотря на его инертность с химической точки зрения, этот полиэтилен может адсорбировать некоторые вещества, с которыми он, по-видимому, образует химические квазикомбинации.

Эти наблюдения полезны при приготовлении таблеток, содержащих в качестве связывающего вещества полиэтиленовый амилнатрий.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 3, anul 1968

Cercetări asupra preparării soluției sterile de indigotindisulfonat de sodiu

E. GAFIȚEANU
Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacie galenică, I.M.F., Iași

În practica medicală se folosesc o serie de substanțe colorate ca : indigo-carminul, floresceina sodică, bromsulfaleina, albastrul de metilen etc., cu ajutorul cărora, în scopul precizării unui diagnostic este posibilă cunoașterea funcționării normale sau defectuoase a unor organe, precum și a anomaliilor din structura unor țesuturi.

Substanțele colorante au fost întrebuințate în medicină de aproape 100 de ani. Astfel, în anul 1878, Heidenhain folosește indigo-carminul pentru verificarea teoriei formării urinei, teorie formulată de Browman în anul 1842. După această dată, diferite substanțe colorante vin în sprijinul studiilor proceselor fiziologice și încercărilor de diagnostic. O dată cu posibilitatea obținerii lor prin sinteză, substanțele colorante încep să fie utilizate în tratamentul bolilor infecțioase și parazitare. P. Ehrlich, fondatorul chimioterapiei, introduce substanțele colorante sintetice în studiul terapiei afecțiunilor microbiene.

Indigo-carminul ca substanță farmaceutică se întrebuințează sub formă de soluție sterilă, în concentrație de 0,4‰, injectată i.v., pentru aprecierea capacității renale de excreție, prin așa-numitul „test de eliminare provocată", una din probele de cea mai scurtă durată, utilizate în urologie.

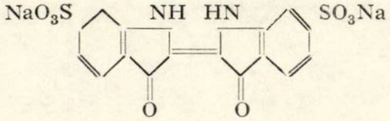
În Farmacopeea română, indigo-carminul este menționat în ediția a VII-a ca reactiv ; în ediția a VIII-a a fost introdusă o monografie — *natrium indigotinsulfonicum,* sinonim cu indigo-carminul, cu toate caracteristicile substanței chimice (fig. 1).

Indigo-carminul se prezintă sub formă de pulbere sau granule, de culoare albastră-violacee, cu luciu arămiu, solubil în apă 1 : 100, foarte greu solubil în alcool. Oxidanții produc descompunerea indigotindisulfonatului de sodiu în sulfoizatină insolubilă în apă.

Sub influența reducătorilor puternici, se transformă în leucoderivate-indigo alb (fig. 2).

În soluție, indigo-carminul se comportă asemănător coloranților sintetici hidrosolubili. Se dizolvă coloidal și solubilitatea în apă depinde

de numărul și așezarea grupărilor hidrofile existente în agregatele micelare. Micșorarea vitezei de dizolvare a indigo-carminului în apă depinde — pe lîngă acțiunea oxigenului din aer și apă, care îl descompune parțial în sulfoizatină — și de fenomenul de îmbătrînire a substanței. Datorită acestor reacții, prepararea soluției injectabile de indigo-carmin impune o serie de precauții, atît pentru calitatea substanței chimice, cît și pentru prepararea unei soluții stabile. Astfel, metodele de preparare a soluției sterile de indigo-carmin folosesc ma-



$C_{16}H_8N_2Na_2O_3S_2$
G.M — 466,37

Fig. 1. — Indigotindisulfonat de sodiu.

nita, zaharoza, atmosferă de azot, filtrele speciale, temperatura de 1°, sterilizarea la autoclav.

Farmacopeea Statelor Unite și Farmacopeea britanică menționează soluția injectabilă de indigotindisulfonat de sodiu, în concentrație de 0,4—0,8%, reacțiile de identificare, dozarea, sterilizarea și condiționarea soluției.

Cercetătorii sovietici, căutînd să simplifice operațiile de preparare a soluției sterile de indigo-carmin, folosesc stabilizanți ca : bisulfitul de sodiu, rongalita, acidul ascorbic în prezența citratului de sodiu.

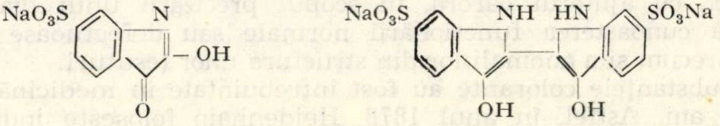


Fig. 2 — a — Sulfoizatină. *b* — Indigo alb.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În scopul preparării unei soluții injectabile stabile de indigo-carmin în condițiile unei farmacii, s-au folosit două substanțe : prima soiuz reactivsvît cu serie 656, cea de a doua : produs Hannover.

Deoarece încercările de a prepara soluția din prima substanță nu au dat rezultate, datorită unei cantități considerabile de sediment, care apărea imediat în soluție, cît și în timp, s-a impus un control preliminar preparării soluției sterile. Acesta se referă la calitatea substanței, sub aspectul impurităților insolubile în apă. Pentru cea dintîi substanță s-au obținut, în medie, 4% substanțe insolubile, iar pentru a doua, în medie, 0,2%, motiv pentru care încercările de preparare a unei soluții stabile s-au efectuat numai cu această substanță. Astfel s-a preparat :

A. o soluție injectabilă de indigo-carmin asociată cu manita ;

B. o soluție injectabilă de indigo-carmin la care s-a adăugat un stabilizant ca acidul ascorbic sau tiosulfatul de sodiu, studiind, în mod special, pe acesta din urmă.

S-au respectat condițiile de preparare a soluțiilor injectabile apirogene referitoare la calitatea apei distilate, a recipientelor și a operațiunilor după prepararea soluției.

Formulele celor două soluţii :

	Soluţia A	Soluţia B
Natrium indigotinsulfonicum	0,425 0	0,418 8
Mannitum	5,1	—
Natrium thyosulfurosum	—	0,05
Natrium citricum	—	0,10
Aqua q.s. ad	100 ml	100 ml

Pentru ambele soluţii s-a folosit apa proaspăt distilată, încălzită la 40°, pentru a uşura dizolvarea substanţelor, filtrarea prin filtru de hîrtie plisat, înfiolarea în fiole de 5 ml.

În cazul soluţiei A, s-a căutat să se lucreze foarte repede, deoarece, neutilizînd o sursă de azot, trebuia evitată, pe cît posibil, acţiunea oxigenului, acţiunea de protecţie asupra indigo-carminului fiind realizată şi prin prezenţa manitei.

În soluţia B, tiosulfatul de sodiu are rol de stabilizant, fiind o substanţă oxidabilă cu un potenţial redox mai scăzut decît al indigoului. Citratul de sodiu este necesar creării unui pH optim menţinerii în soluţie a tiosulfatului de sodiu.

Sterilizarea soluţiilor s-a făcut la temperatura de 100°, timp de 30 de minute. Valoarea pH, înainte şi după sterilizare, a fost aceeaşi ; pentru soluţia A = 7,7—7,8 iar pentru soluţia B = 7,8—8. În ceea ce priveşte aspectul soluţiilor preparate nu s-a observat nici o modificare.

Controlul substanţelor pirogene, efectuat cu aceste soluţii, a dat rezultate corespunzătoare.

Determinarea cantitativă s-a făcut printr-o metodă fizică la electrofotocolorimetrul F.E.K., deoarece determinările cantitative executate după indicaţia F.R. ediţia a VIII-a au concordat cu cele electrofotocolorimetrice. Relaţia de calcul din legea Lamber-Beer concentraţiile unei substanţe colorate sînt proporţionale cu extincţiile.

Determinarea concentraţiei de indigo-carmin după sterilizare :

0,395% 0,49 0,41% 0,49

Variaţia de concentraţie în timp a indigo-carminului în cele două soluţii s-a urmărit prin crearea condiţiilor îmbătrînirii artificiale, utilizînd Atlas-fadeometrul. Probele de analizat sînt ţinute 100 de ore, ceea ce ar echivala cu 1 an de zile, la o temperatură de 50° şi o sursă de radiaţii obţinută de la o lampă cu arc de cărbune. Lampa cu arc dă un spectru complet de la 279 nm — 20 mii nm. Această distribuţie specială se realizează prin utilizarea unor anumiţi electrozi de cărbune, care sînt schimbaţi în mod controlat şi lucrează sub un clopot filtrant din sticlă optică specială Pyrex. Clopotul filtrant filtrează cele mai scurte raze ultraviolete, încît spotul obţinut este foarte apropiat de cel solar.

Soluţia sterilă de indigo-carmin	Concentraţia iniţială	După sterilizare	Fadeometru
Soluţia A	0,425% (E—0,53)	0,39% (E—0,49)	0,30% (E—0,38)
Soluţia B	0,4188%(E—0,51)	0,415%(E—0,49)	0,36% (E—0,42)

Fiolele ţinute în fadeometru nu şi-au schimbat aspectul, pH ; concentraţia pentru soluţia A este 0,30 %, soluţia B = 0,36%.

Din interpretarea rezultatelor, reiese că soluţia de indigo-carmin, asociată cu manită, la a cărei preparare nu s-au realizat condiţiile speciale de gaz inert, temperatură, filtre G4, suferă o descompunere în timp. Degradarea soluţiei B, stabilizată cu tiosulfat de sodiu, se produce mai încet.

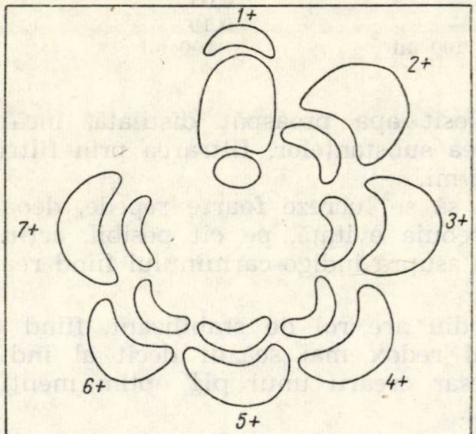


Fig. 3. — Metanol — acid acetic — apă (4 : 0,25 : 6) : *1.* — produs soiuz reactivsbît ; *2* — produs Hanover ; 3 — soluţie injectabilă Dresden R.D.G. ; *4* — soluţie *A* ; *5* — soluţie B ; *6* — soluţie B ţinută la atlas fadeometru ; 7 — soluţie A ţinută la atlas fadeometru.

Datorită pierderii în timp a unei mici cantităţi de substanţă, este necesară stabilirea unei concentraţii iniţiale (supradozaj), care să garanteze un conţinut pe o anumită perioadă.

În urma determinării cantitative a indigoului carmin din fiolele marca V.E.B. ARZNEIMITTELWERK DRESDEN R.D.G., rezultă o cantitate, în medie, de 0,42—0,44%.

Pentru un control mai bun al calităţii soluţiilor, s-a recus şi la studiul cromatografic.

S-a folosit hîrtie Schleicher Schull 2 043 b şi ca sistem de solvenţi pentru cromatografia circulară amestecul metanol-acid acetic-apă (4 : 0,25 : 6) ; pentru cromatografia ascendentă, sistemul butanol-etanol-amoniac (6 : 1,3 : 2,7).

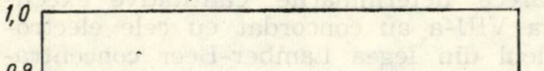


Fig. 4. — Etanol — butanol — amoniac (1,3 : 6 : 2,7).

Revelarea nu a ridicat nici o problemă, deoarece substanţa, fiind de culoare albastră, spoturile s-au văzut direct pe hîrtie.

Din studiul cromatografic rezultă deosebiri de calitate după originea substanţei luate în lucru.

După cum am amintit, s-a încercat să se prepare soluţia injectabilă cu o substanţă la care s-a renunţat şi care pe hîrtia cromatografică indică spotul indigo-carminului mai mic decît cel al impurităţilor ; mai apare un spot Rf mult diferit, ceea ce demonstrează o altă impuritate.

Cea de-a doua substanţă cu care, de altfel, s-a lucrat are spotul preponderent al indigo-carminului şi cel al impurităţilor redus.

În ceea ce priveşte soluţia injectabilă preparată în diferite condiţii, prin cromatografii nu se sesizează deosebiri esenţiale, în sensul că la fiecare se distinge spotul preponderent al indigo-carminului şi un spot mai mic al impurităţii.

În cazul soluţiei B, care a suferit o îmbătrînire artificială, se sesizează o modificare cromatografică.

S-a făcut o comparaţie cu produsul străin şi s-a remarcat aceeaşi situaţie.

Astfel, în toate cazurile, studiul cromatografic al indigo-carminului indică două spoturi, cel mai mare al indigo-carminului şi cel mai mic al impurităţii care apare ca un rezultat al degradării substanţei.

CONCLUZII

Prepararea soluţiei sterile de indigotindisulfonat de sodiu, în condiţiile unei farmacii, depinde de calitatea substanţei ; acest lucru reiese din controlul impurităţilor insolubile în apă, precum şi din analiza cromatografică.

Stabilitatea indigo-carminului în soluţie depinde şi de substanţa cu care se asociază.

Determinarea cantitativă a conţinutului se poate face pe cale electrofotocolorimetrică.

Datorită degradării indigo-carminului este necesară mărirea concentraţiei iniţiale, pentru a asigura un conţinut dat, după o anumită perioadă de timp.

BIBLIOGRAFIE

ALTERAŞ I., CAJAL N., COJOCARU I., COMOROŞAN S., DANCESCU P. — Metodele laboratorului clinic, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 200.

BERAL E., ZAPAN M. — Chimia organică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1963, p. 400.

CASADIO S. — Tehnologia farmaceutica. Instituto Editoriale Cisalpino, Milano-Varese, 1960, p. 530.

CIOGOLEA G., MORAIT G., BALOIESCU C. — Analiza medicamentelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1961, p. 339.

LEBEAU P., JANOT M. M. — Traité de Pharmacie Chimique, Ed. Masson, Paris, 1955—1956, p. 2 616.

MUNSEL K., BUCHI Y., SCHULTZ E. O. — Galenisches Praktikum. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1959, p. 240, 290.

MAŞCOVSCHI M. D. — Lecarstvenîie sredstva, Medghiz Moscova, 1960, p. 604.

PANDULA E. — *Gyógyszerészet*, Ed. Medicina, Budapesta, 1692, p. 567.

STANCIU N., OPARI A., ISBĂŞESCU C., BERAL H. — Medicamente injectabile, Ed. medicală, Bucureşti, 1958, p. 22—30.

STANCIU N., MĂRĂŞOIU G., CRUCIANU I. — Probleme de practică farmaceutică, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 65—70.

VOLKOVINSKAIA L. P., POJARSCAIA A. M. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1961, nr. 12, p. 48.

FARRAR, OSOL A., PRATT R. — The Dispensatory of the United States of America, 1960, p. 1 279.

* * * — Remington's Practice of Pharmacy, Ed. Martin and Cook, 1956, p. 281, 1 165, 1 171.

* * * — The Merk Index, ed. a 7-a, 1960, p. 553.
* * * — Gosudarstvenaia farmacopeea, Ed. a IX-a, Moscova, 1961, p. 740—787.
* * * — The United States Pharmacopeea, ed. a XVII-a, 1965, p. 614.
* * * — British Pharmacopeea, 1964, p. 393.
* * * — Farmacopeea română, ed. a VII-a, p. 797.
* * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, p. 463.
* * * — Studiul îmbătrînirii artificiale (I.C.C.F.) (Anexa 1).

Articol intrat în redacţie la 16 octombrie 1967.

Indicele de clasificare :615.711.887—012

RÉSUMÉ

E. Gafiţeanu — RECHERCHES CONCERNANT LA PRÉPARATION DE LA SOLUTION STÉRILE D'INDIGOTINEDISULFONATE DE SODIUM

Le travail étudie la possibilité de préparer la solution injectable d'indigocarmin dans les conditions d'une pharmacie. Les essais de préparation des solutions au moyen de plusieurs sortes d'indigocarmin ont démontré l'importance de la qualité et du mode de préparation de la substance.

L'association de mannite ou de thiosulfate de sodium maintient la concentration de l'indigocarmin pour une certaine période. Le contrôle de la qualité de la solution injectable a été effectué par la détermination de l'aspect du pH et de la concentration d'indigocarmin par voie photocolorimétrique et chromatographique. On a essayé une estimation du pourcentage de la substance après un vieillissement artificiel à l'Atlas-phadiomètre.

ZUSAMMENFASSUNG

E. Gafiţeanu — UNTERSUCHUNGEN ZUR ZUBEREITUNG DER STERILEN INDIGOTINDISULFONATNATRIUMLÖSUNG

Der Aufsatz befasst sich mit der Möglichkeit der Zubereitung einer Indigo-Karmin-Injektionslösung unter den Bedingungen einer Apotheke. Die Zubereitungsversuche der Lösungen mit verschiedenen Indigo-Karminsorten bewiesen die Bedeutung der Qualität und der Gewinnungsweise des Stoffes.

Die Beimengung von Mannit oder Natriumthiosulfat erhält für eine gewisse Zeitspanne die Konzentration des Indigo-Karminsaufrecht. Die Qualitätskontrolle der Injektionslösung erfolgte durch Bestimmung des Aussehens, des pH-Wertes und durch photokolorimetrische und chromatographische Bestimmung des Indigo-Karmingehalts. Es wurde eine Schätzung des Prozentanteiles des Stoffes nach künstlicher Alterung am Atlas-Phadeometer versucht.

SUMMARY

E. Gafiţeanu — INVESTIGATIONS ON THE PREPARATION OF STERILE SODIUM INDIGOTIN DISULFONATE SOLUTIONS

The present study is concerning with the possibilities for the preparation of an injectable solution of indigo-carmine in ordinary pharmaceutical conditions. Various tentatives of preparation of these solution with several varieties of indigo-carmine demonstrated the importance of the quality and of the technique of preparation.

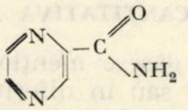
Association of manite or of sodium thyosulphate maintains for a determined time the concentration of indigo-carmine. The control of the quality of injectable solutions was carried out by the estimation of the aspect of the pH and of the concentration of indigo-carmine (by means of photocolorimetry and of chromatography). A tentative was made to estimate the percentage of the substance after an artificial ageing in the Atlas-phadeometer.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 3, anul 1968

Relativ la controlul de calitate al pirazinamidei ca atare și din diferitele forme farmaceutice

V. IGNAT, T. CONSTANTINESCU

Amida acidului pirazincarboxilic sau pirazinamida (P.Z.A.) este cunoscută ca tuberculostatic (1, 2), cu efecte pozitive în tratamentul unor aspecte ale tuberculozei pulmonare ; produsul este utilizat ca atare sau în forme farmaceutice (1, 2, 3, 4), precum și asociat cu hidrazida acidului izonicotinic (H.I.N.) sau cu acid ascorbic (4).



$C_5H_5N_3O$
GM = 123,11 (C = 48,78 %, H = 4,09 %, N = 34,1 %) (1,2)
Spectrul în U. V. = 269 mμ și 249 mμ (5)

Pirazinamida (P.Z.A.) P.t. = 189 – 191° (1, 2, 6)

P.Z.A. se prezintă sub formă de pulvere albă, cristalină, fără miros, solubilă în apă și alcool etilic la cald, ușor solubilă în acetonă ; solubilă în cloroform și eter de petrol (1, 2, 5, 6).

Proprietățile fizico-chimice ale acestei substanțe sînt detaliat menționate în literatura de specialitate (1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Ținînd seama că produsul are o largă utilizare în terapeutică, ne-am preocupat de a indica o metodologie de control calitativ și cantitativ adecvată, dat fiind faptul că reacțiile menționate în literatură nu satisfac pe deplin acest scop (cele calitative) (1, 4), sau sînt laborioase (în cazul dozării) (5, 10, 11, 12, 14).

În urma experimentărilor efectuate propunem :

I. o tehnică simplă, de extracția componentei active (P.Z.A.) din comprimatele care o conțin (Piraldina-Bracco-Italia).

II. Obținerea picratului P.Z.A. drept criteriu de identificare și control al purității (prin determinarea punctului de topire).

III. Determinarea cantitativă a P.Z.A. substanță ca atare, sau din comprimate, prin metoda complexometrică.

IV. Separarea și identificarea P.Z.A. din amestec cu H.I.N. sau cu acidul ascorbic, folosind tehnica cromatografică pe strat subțire.

I. EXTRACȚIA P.Z.A. DIN COMPRIMATELE DE PIRALDINĂ

Piraldina (Bracco-Italia) conține 0,5 g P.Z.A., plus excipienți (14, 5). În controlul curent al acestor comprimate este adesea necesar să se extragă componenta activă.

Acest lucru se poate realiza ușor cu acetona la cald ; filtrarea se execută tot la cald, solventul de extracție îndepărtîndu-se apoi prin evaporare pe baia de apă. P.Z.A. obținută de noi în acest fel a avut punct de topire 190°.

II. OBȚINEREA PICRATULUI P.Z.A.

Pirazina ($C_4H_4N_2$) (6) cu acidul picric formează picratul de pirazină ($C_4H_4N_2$, $C_6H_2(NO_2)_3OH$), cu p.t. 156—157° (6).

Experimental am constatat că și P.Z.A. ($C_5H_5N_3O$) poate forma ușor un compus cu acidul picric.

Se dizolvă la cald 0,3 g P.Z.A. în 5 ml alcool etilic de 95° ; după dizolvare se adaugă o soluție saturată de acid picric (în alcool etilic de 95°) ; amestecul se încălzește la fierbere ; după răcire se filtrează cristalele picratului P.Z.A.

Experimentările au fost efectuate cu P.Z.A. (Bracco-Italia) cu p.t. 191° și acid picric cu p.t. 123° (15).

Picratul P.Z.A. oferă un criteriu specific de identitate și puritate, date fiind o serie de reacții calitative (de exemplu cu Fe^{2+}), menționate de literatură (14), care nu sînt specifice în toate cazurile.

III. CONTRIBUȚII PRIVIND DETERMINAREA CANTITATIVĂ A P.Z.A.

În literatura de specialitate consultată se găsesc menționate diferite posibilități de dozare a produsului ca atare sau în diferitele forme farmaceutice ; rezumînd aceste posibilități putem schița în general următoarea clasificare :

— determinarea NH_3 rezultat din reacția de „saponificare“ a grupării — $CONH_2$ (11), procedeu de altfel general pentru dozarea amidelor (15, 16) ;

— determinări volumetrice, în mediu anhidru, folosind tehnica potențiometrică pentru a indica sfîrșitul titrării (5, 14) ;

— alte determinări fizico-chimice ; polarografice (13), spectrale în U.V. (5, 12) etc. ;

— în cazul amestecurilor de P.Z.A. cu H.I.N. sau cu acidul ascorbic sînt menționate diferite tehnici de lucru (5).

Metodele enunțate principial, deși specifice și precise, implică o tehnică de lucru avansată sau sînt laborioase.

Experimentările noastre ne-au indicat posibilitatea unei determinări cantitative complexometrice, printr-o tehnică accesibilă laboratoarelor curente de control, metoda putînd fi aplicată substanței ca atare sau comprimatelor care o conțin drept componentă activă.

PRINCIPIUL METODEI

Una din proprietățile pirazinei ($C_4H_4N_2$) este aceea de a da combinații cu sărurile metalelor (6) ; astfel, cu $HgCl_2$ se obține o combinație de forma $C_4H_4N_2HgCl_2$ (6).

Experimentările efectuate de noi ne-au arătat că şi P.Z.A. poate reacţiona cu $HgCl_2$; în anumite condiţii de lucru, reacţia cu $HgCl_2$ a pirazinamidei poate deveni cantitativă.

Principiul metodei stabilite de noi are la bază precipitarea pirazinamidei cu o soluţie titrată de $HgCl_2$ în exces şi retitrarea excesului de reactiv de precipitare, cu o soluţie titrată de Complexon III; metoda poate fi aplicată cu rezultate bune şi în cazul comprimatelor care conţin pirazinamidă + excipienţi, fără o extracţie prealabilă (prezenţa excipienţilor nu stînjeneşte determinarea cantitativă).

DOZAREA COMPLEXOMETRICĂ A P.Z.A. DIN SUBSTANŢA CA ATARE

REACTIVII ŞI TEHNICA DE LUCRU

1. Soluţie 0,05 M $HgCl_2$ (se prepară dizolvînd în apă 13,57 g $HgCl_2$ la balon cotat de 1 000 ml).
2. Soluţie 0,05 M complexon III (17).
3. Soluţie tampon pH 10 (17).
4. Indicator — negru eriocrom T.
5. Soluţie complexonat de magneziu.

Se cîntăresc la balanţa analitică 0,10—0,15 P.Z.A., aducîndu-se cantitativ într-un balon cotat de 50 ml; se adaugă apoi 40—45 ml sol. 0,05 M $HgCl_2$ exact măsuraţi, cu ajutorul unei biurete, şi se încălzeşte uşor pe baia de apă, asigurîndu-se dizolvarea completă a P.Z.A. şi a eventualului precipitat format (se agită din cînd în cînd). După dizolvarea completă se răceşte brusc şi se lasă apoi la rece cca. 15 minute. Apare un precipitat alb, abundent. După răcire se completează cu apă la semn, se agită şi se filtrează, aruncîndu-se primii 5—10 ml din soluţia filtrată. Din această soluţie se iau 25 ml (prin pipetare), într-un balon Erlenmayer de 250 ml, se diluează cu apă la cca. 100 ml, se adaugă soluţie de complexonat de magneziu (cca. 5—10 ml), 5 ml sol. tampon pH 10 şi indicator. Prin agitare apare o culoare roşie-vişinie închisă. Se titrează apoi cu soluţia 0,05 M Complexon III. Virajul este de la roşu-vişiniu închis, la albastru net.

Paralel se face o probă martor.

$$g\,P.Z.A.\,\% = \frac{(V - 2\,V_1) \cdot Eq \cdot 100}{g}$$

V = ml Complexon III martor.
V_1 = ml Complexon III pentru cei 25 ml filtrat.
g = cantitatea în grame de P.Z.A. în lucru.
1 ml Complexon III 0,05 M corespunde cu 0,012 311 P.Z.A.

Experimentările au fost făcute pe un produs Bracco-Italia, p.t. 191°. Rezultatele experimentărilor şi precizia metodei sînt cuprinse în tabelul I.

DOZAREA COMPLEXOMETRICĂ A P.Z.A. DIN COMPRIMATELE DE „PIRALDINĂ"

Comprimatele de Piraldină (Bracco-Italia) conţin 0,5 g P.Z.A./comprimat (14, 5), plus excipienţi.

REACTIVI ŞI TEHNICA DE LUCRU

Reactivii necesari determinării P.Z.A. din comprimatele mai sus menţionate sînt aceiaşi pe care i-am indicat în cazul substanţei ca atare.

Se pulverizează prin mojarare 10 comprimate; din pulberea de comprimate astfel obţinută se cîntăreşte la balanţa analitică o cantitate de 0,5—0,6 g, aducîndu-se cantitativ într-un balon cotat de 50 ml; în continuare se procedează ca în cazul substanţei ca atare. În calcule se va ţine seama şi de greutatea medie a unui comprimat (care se determină experimental, conform normelor generale) (17).

$$P.Z.A./comprimat = \frac{(V - 2\,V_1) \times 0\,0123\,11 \times GM}{g} \quad \text{unde:}$$

V = ml Complexon III martor;
V_1 = ml Complexon III pentru cei 25 ml, din filtrat;
GM = Greutatea medie a unui comprimat;
g = cantitatea în grame din pulberea de comprimate, luată în lucru.
Rezultatele experimentale și precizia metodei sînt cuprinse în tabelul II.
În aceleași condiții au fost dozate și comprimatele de P.Z.A. Pliva Iugoslavia, care conțin tot 0,5 g/comprimat.

Tabelul I

Dozarea P.Z.A. – substanța ca atare – (Bracco-Italia)

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită (%)	Eroare față de medie	Calculul statistic
1	0,154 0	99,96	+0,07	M = 99,89 %
2	0,077 6	99,93	+0,04	α = 0,95
3	0,072 7	99,68	−0,21	tα = 2,13
4	0,076 9	100,00	+0,11	Sm = 0,11
5	0,077 1	99,71	−0,18	A = 99,89 ± 0,11 %
6	0,077 5	99,67	−0,22	
7	0,079 2	99,68	−0,21	
8	0,079 8	100,00	+0,11	
9	0,078 5	100,00	+0,31	
10	0,078 8	100,20	−0,13	
11	0,069 0	99,76	+0,11	
12	0,070 2	100,00	+0,41	
13	0,072 1	100,30	−0,21	
14	0,076 7	99,68	−0,24	
15	0,066 9	99,65	+0,11	
16	0,144 0	100,00	−0,11	

Tabelul II

Dozarea P.Z.A. din comprimatele de piraldină (Bracco-Italia)

Nr. crt.	Cantitatea de pulbere pe comprimat g/100 ml	Rezultatele obținute g/comprimat	Eroare față de medie	Calculul statistic
1	0,585 8	0,490	−0,003	M = 0,487
2	0,562 8	0,485	+0,002	α = 0,95
3	0,562 5	0,493	−0,006	tα = 2,26
4	0,560 5	0,495	−0,008	Sm = 0,001 6
5	0,569 1	0,483	+0,004	A = 0,487 ± 0,036
6	0,581 8	0,487	—	
7	0,552 8	0,484	+0,003	
8	0,412 8	0,480	+0,007	
9	0,542 8	0,480	+0,007	
10	0,573 2	0,489	−0,002	

DISCUȚII

Din tabelele I și II reiese că precizia metodei complexometrice, stabilită pentru dozarea P.Z.A. substanță ca atare și din comprimate, este cuprinsă între limitele ± 0,11% și respectiv ± 0,036 g/comprimat.

Rezultatele obținute ne îndreptățesc să apreciem că metoda propusă oferă date reproductibile, printr-o tehnică mult mai simplă decît cele citate din literatura consultată (5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

Echivalentul de lucru Eq = 0,012311) a fost dedus experimental, analizînd cantitativ compusul rezultat din reacția de precipitare, ceea

ce indică că la reacţie iau parte 2 moli compus organic ($C_5H_5N_3O$) şi un mol $HgCl_2$:

$$2\,C_5H_5N_3O \xrightarrow{+\,HgCl_2} C_{10}H_{10}N_6O_2{,}HgCl_2$$

Compoziţia cantitativă a compusului nou-format (formula brută) s-a dedus prin analiza elementară (C, H, N). Mercurul s-a determinat complexometric, iar clorul argentimetric (după mineralizare, deoarece P.Z.A. precipită şi ea cu $AgNO_3$).

$C_{10}H_{10}N_6O_2$, $HgCl_2$ se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă cu p.t. 245° (recristalizat în apă şi uscat la 105° ; produsul conţine şi apă (probabil de cristalizare, aproximativ 1—2 mol H_2O), pe care o pierde treptat la 105°. Punctul de topire rămîne însă neschimbat, 245°.

$C_{10}H_{10}N_6O_2$, $HgCl_2$ este solubil în apă la cald, parţial solubil în acizi minerali. În soluţie este disociabil, deoarece prezintă reacţiile pentru Hg^{2+}, Cl^- şi $C_5H_5N_3O$, ceea ce ne indică o structură de tip complex (combinaţiile organo-metalice propriu-zise şi în special cele cu mercurul, de tipul R-Me-R′, sînt stabile, nedisociind).

Prin cromatografie pe strat subţire se identifică spotul P.Z.A. şi al $HgCl_2$, separate din compusul de reacţie amintit.

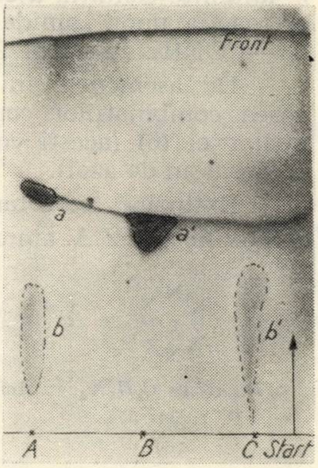


Fig. 1. — Fotocromatograma separării ligandului şi adendului din complexul $C_{10}H_{10}N_6O_2HgCl_2$ format în reacţia $2C_5H_5N_3O + HgCl_2 \longrightarrow C_{10}H_{10}N_6O_2$, $HgCl_2$ Revelarea s-a făcut cu vapori de iod.
A — proba ($C_{10}H_{10}N_6O_2$, $HgCl_2$); *B* — spotul P.Z.A. ($C_5H_5N_3O$) ; *C* — spotul $HgCl_2$.

Condiţii de lucru :

— plăci de sticlă de dimensiunile 9/12 cm ;

— suport : oxid de aluminiu (produsul Gf 254 Merck), aproximativ 2 g/placă ;

— developant : amestecul : benzen-cloroform-acid acetic glacial în proporţiile 8:1:1 (V/V).

Tehnica : ascendentă ; viteză de migrare, aproximativ 9—10 cm în 15 minute.

Revelare cu :

1. *Vaporii de iod*

— spoturile a şi a′ — brune (P.Z.A.),

— spoturile b şi b′ — roşietice (Hg^{2+}).

2. *$AgNO_3$* (soluţie H_2O, 0,1 N)

— spoturile a şi a′ — albe (P.Z.A.) ;

— spoturile b şi b′ — albe (Cl^-).

3. *Cinconina (19)*

— spoturile b și b′ galbene (Hg^{2+}).

Spectrul în U.V. al spotului „a" (P.Z.A.) este identic cu al probei martor, ceea ce indică identitatea spotului separat cu acela al martorului.

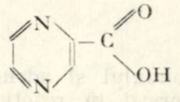
Formarea complexului P.Z.A. cu $HgCl_2$ nu este întîmplătoare, deoarece în structura moleculei intră 2 heteroatomi de azot, care au electronii „p" neparticipanţi (azotul amidic are şi el un dublet de electroni „p" neparticipanţi, care însă intră într-o conjugare internă „p" — „π" cu electronii „π" ai dublei legături $> C = O$ din —CONH, diminuînd după cum se ştie caracterul bazic al grupării —NH_2 din $CONH_2$).

Pe de altă parte, în literatura de specialitate se citează obţinerea, în anumite condiţii, a compuşilor organo-metalici de tipul Hg $(R—COO)_2$, în reacţia unor „amide grase", cu Hg $(CH_2COO)_2$ (5), reacţia avînd loc la —$CONH_2$. În cazul P.Z.A. această reacţie nu a avut loc.

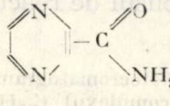
De asemenea, în literatura de specialitate se menţionează obţinerea combinaţiilor complexe cu $HgCl_2$, în cazul piridinei şi al derivaţilor ei (6) (aceşti compuşi au tot un heterociclu, dar cu un singur heteroatom de azot).

Extinzînd cercetările noastre în seria : pirazină, acidul pirazincarboxilic şi P.Z.A. am constatat :

Pirazina $C_4H_4N_4$
P. t. 54, 57°
(6)



Acid pirazincarboxilic $C_5H_4N_2O_2$
P. t. 221—224°
(6)



P.Z.A. $C_5H_5N_3O$
P. t. 189—191°
(5, 6)

— Pirazina, capul seriei enunţate, formează cu $HgCl_2$ un compus : $C_4H_4N_2$, $HgCl_2$, aşa cum menţionează literatura de specialitate (6).

— Pentru acidul pirazincarboxilic şi P.Z.A. nu am găsit date referitoare la reacţia cu $HgCl_2$. Pentru P.Z.A. am arătat că am obţinut un compus cu $HgCl_2$ de compoziţia $C_{10}H_{10}N_6O_2$, $HgCl_2$.

Deoarece nu am avut la dispoziţie acid pirazincarboxilic, ni l-am preparat (sintetizat) în laborator din P.Z.A. (Bracco-Italia ; P.t. 191°) prin hidroliză acidă (aproximativ 1 g P.Z.A. a fost dizolvată în 20 ml HCl 25%, încălzindu-se direct pe sită aproximativ o oră ; soluţia se decolorează cu cărbune şi se filtrează la cald printr-un filtru cutat ; după răcire se separă cristalele de acid pirazincarboxilic, sub formă de ace). Acidul pirazincarboxilic preparat de noi în laborator a avut p.t. 221—224° (din apă), identic cu cel semnalat în literatura de specialitate (pentru verificarea purităţii s-a determinat şi greutatea moleculară pe cale chimică, dozîndu-se în soluţia apoasă aciditatea : teoretic G.M. = 124,1, găsit 124,4).

Acidul pirazincarboxilic a reacţionat cu $HgCl_2$ în aceleaşi condiţii ca P.Z.A., dînd un precipitat alb ; compusul obţinut este disociabil (reacţie pentru Hg^{2+} şi Cl^-), de unde am dedus că este tot un complex. Punctul de topire al acestui complex a fost 184—186°, analiza lui (azotul Kjeldahl, mercurul complexometric) indică raportul 2 moli

substanță organică la 1 mol $HgCl_2$. Ca și P.Z.A., acidul pirazincarboxilic nu a reacționat cu $Hg(CH_3COO)_2$.

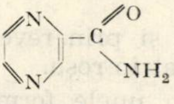
Din aceste constatări experimentale și din discuțiile purtate mai sus, pe marginea acestora, apreciem că partea din molecula P.Z.A. care reacționează cu $HgCl_2$ este nucleul pirazinic (heterociclul), reacția petrecîndu-se la unul din heteroatomii acestui ciclu (probabil poziția 4, deoarece acesta oferă preferențial bazicitatea în P.Z.A.) (4, 11). În concluzie, putem spune că, la fel ca și derivații piridinei (18) (acidul izonicotinic, nicotinamida etc.), în cazul P.Z.A. reacția cu $HgCl_2$ duce la formarea unui complex, reacție care poate fi utilizată, în anumite condiții, ca mijloc de dozare.

IV. SEPARAREA ȘI IDENTIFICAREA P.Z.A. DIN AMESTEC CU H.I.N. SAU CU VITAMINA C

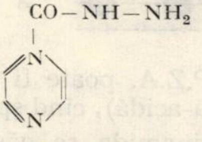
A. În comprimatele „Izopiraldina" (Bracco-Italia) se găsesc asociate P.Z.A. cu H.I.N., în proporțiile 0,5 g și respectiv 0,05 g (5).

Dozarea acestui amestec a ridicat numeroase probleme, lucru reliefat de literatura de specialitate, care analizează critic avantajele unui procedeu sau dezavantajele altuia (12).

Tot în literatura de specialitate, este citat un procedeu croma-



P.Z.A.



H.I.N. (17)

tografic pe hîrtie, pentru identificarea P.Z.A. (12), durata developării fiind 2,5—3 ore ; în cazul amestecului P.Z.A. + H.I.N. rezultatele nu sînt concludente (12).

Experimentînd tehnica cromatografică pe strat subțire, pentru separarea P.Z.A. de H.I.N., am obținut rezultate bune ; metoda prezintă avantajele cromatografiei pe strat subțire.

REACTIVII ȘI TEHNICA DE LUCRU

— plăci de sticlă de dimensiunile 9/12 cm;

— suport : Al_2O_3 (am folosit produsul G sau Gf 254 Merck — după Stahl), aproximativ 2 g pentru o placă ;

— developant : amestecul Benzen-cloroform-acid acetic glacial, în proporțiile 8 : 1 : 1 (V/V), tehnica ascendentă ; viteza de migrare, aproximativ 9—10 cm în 15 minute,

— revelator : vapori de iod.

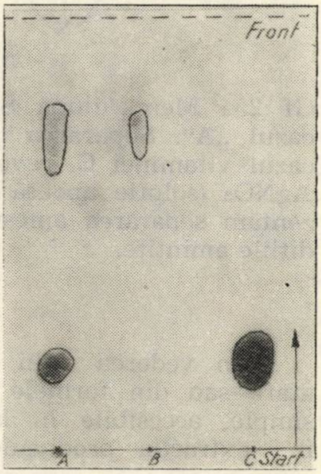


Fig. 2. — Fotocromatograma separării amestecului P.Z.A + H.I.N.
Revelarea s-a făcut cu vapori de iod.
A — proba de cercetat (pulbere de Izopiraldină) ; *B* — martor P.Z.A. ; *C* — martor H.I.N.

Spoturile separate sînt distincte, bine conturate și distanțate între ele, neprezentînd cozi. În fig. 2 prezentăm fotocromatograma separării indicate (revelarea s-a făcut cu vapori de iod).

Pentru verificarea purității spoturilor în afara comparării Rf spoturilor separate cu cele ale probelor martor, am determinat spectrele U.V. ale spoturilor separate prin cromatografie preparativă (în aceleași condiții ca cele descrise), comparîndu-le cu spectrele în U.V. ale unor probe etalon. Experimentările au fost efectuate cu ajutorul unui spectrofotometru cu înregistrare U.V. Milano, în cuve de 0,5 ml. Determinările ne-au indicat o separare bună. Pentru experimentare s-au utilizat comprimate Izopiraldină Bracco-Italia și P.Z.A. Bracco-Italia (P.t. 191° și H.I.N. cu p.t. 172°).

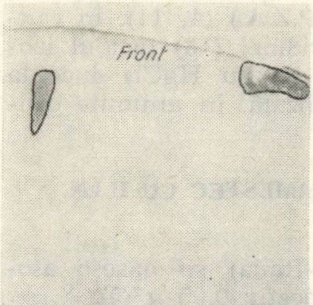
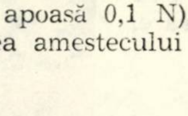


Fig. 3. — Fotocromatograma separării amestecului P.Z.A. + H.I.N. Vitamina C (revelarea s-a făcut cu vapori de iod)
A — P.Z.A. ; *B* — H.I.N. ; *C* — Vitamina C. ; *D* — amestec : P.Z.A.+H.I.N.+Vitamina C

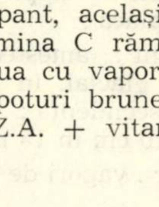
Spotul P.Z.A. poate fi pus în evidență și prin revelare cu $FeSO_4$ (soluție apoasă-acidă), cînd spotul apare colorat în roșu.

B. Pirazinamida se găsește asociată în unele forme farmaceutice și cu vitamina C (acidul ascorbic) (5).

Pentru separarea P.Z.A. de vitamina C, am experimentat tehnica cromatografică pe strat subțire, folosind ca suport tot Al_2O_3 (G sau



P.Z.A.



Vitamina C (17)

Gf 254 Merck după Stahl), iar ca developant, același amestec ca în cazul „A". Separarea ne-a indicat că vitamina C rămîne la start. În cazul vitaminei C, revelarea se poate efectua cu vapori de iod sau cu $AgNO_3$ (soluție apoasă 0,1 N), cînd apar spoturi brune. În fig. 3 prezentăm separarea amestecului H.I.N. + P.Z.A. + vitamina C, în condițiile amintite.

CONCLUZII

În vederea unui control judicios al purității pirazinamidei, ca atare sau din formele farmaceutice, s-au stabilit o serie de tehnici simple, accesibile în laboratoarele curente de control, care constau în : extracția produsului din comprimatele de „Piraldină", obținerea

picratului pirazinamidei, dozarea complexometrică precum şi separarea şi identificarea pirazinamidei prin cromatografie pe strat subţire din unele amestecuri citate de literatură.

BIBLIOGRAFIE

1. Merck Co. Inc., Rahway, N.I.U.S.A., Index Merck ed. VIII, 1961, p. 639.
2. ERIC W. MARTIN, E. FULLERTON COOK — Remigtons's Practice of Pharmacy, 1961, p. 1 202.
3. KUSHNER S., DALALIAN H., SANJURJO J. L., BACH JR. F. L., SAFIR S. R., SMITH JR. V. K., WILLIAMS J. A. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1952, vol. 74, p. 3 617.
4. SCHENK J. — *Pharm. Acta. Helv.*, 1959, vol. 34, p. 595.
5. RUGGIERI R. — *Boll. Chim. Farm.*, 1956, vol. 95, p. 382—387, p. 467—474.
6. GRIGNARD V. — Traité de Chimie Organique, ed. 1953, Paris VI, vol. 21, p. 8—27.
7. * * * — *Chem. Zentr. Blatt*, 1961, 17 157.
8. * * * — *Chem. Abstr.*, 1963, vol. 59, 5 939 d.
9. * * * — *Chem. Zentr. Blatt.*, 1961, 13 132.
10. * * * — *Chem. Zentr. Blatt.*, 1957, 8 590.
11. BLAZEK J., STEJSKAL Z. — *Ceskoslov. Farm.*, 1958, nr. 7, p. 578—580.
12. * * * — *Chem. Abstr.*, 1957, vol. 51, 18 481 b.
13. * * * — *Chem. Abstr.*, 1960, vol. 54, 19 310 a.
14. * * * — Fişa tehnică de control Bracco-Milano.
15. ALBERT F., GREFF C. — Analiza chimică organică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1962, p. 294, 335, 337.
16. BEDNARSKI M. THEODORE, HUME N. DAVID — *Anal. Chim. Acta*, 1964, vol. 30, nr. 1, p. 1—5.
17. * * * — F.R. ed. VIII, Bucureşti 1965, p. 41, 197, 393, 805, 826.
18. GERHARD HELMSTÄDTER — Mitt. Dtsch., Pharmaz. Gest., 1959, vol. 29, nr. 6, p. 91.
19. I. M. HAIS, MAČEK K. — Cromatografia pe hîrtie, Ed. tehnică, Bucureşti, 1960, p. 689, 701, 771.

Articol intrat în redacţie la 16.IX.1967

Indicele de clasificare : 615.724.8—014.3

RÉSUMÉ

V. Ignat, T. Constantinesco — RELATIVEMENT AU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DE LA PYRASINAMIDE TELLE QUELLE ET DE CELLE CONTENUE DANS LES DIFFÉRENTES FORMES PHARMACEUTIQUES

On décrit dans le travail une série de techniques simples, destinées au contrôle de la qualité de la pyrasinamide.

On préconise à cette fin l'extraction à acétone de la pyrasinamide contenue dans les comprimés de Pyraldine. On indique ensuite la nécessité de déterminer le P.f.°C et d obtenir le picrate de pyrasinamide en tant que critère d'indentification et de pureté (P.f.°C = 150).

En ce qui concerne le dosage, on a élaboré une méthode comode pour la substance telle quelle et pour les comprimés de Pyraldine. Cette méthode est fondée sur l'obtention du complexe $C_{10}H_{10}N_6O_2$, $HgCl_2$ (P.f. °C = 245), avec une solution citratée de $HgCl_2$ en excés ; après le filtrage, l'excès de réactif est titré à l'aide d'une solution de complexon III, en utilisant comme indicateur le noir d'Eriochrome I (pH = 10). La précision de la méthode se range entre les limites ± 0,11% pour la substance telle quelle et ± 0,036% pour les comprimés de Pyraldine. La composition du complexe a été déter-

---

Mulţumim, pe această cale, firmei „Bracco-Milano-Italia", care ne-a pus la dispoziţie Pirazinamidă substanţă pură, comprimate de Piraldină şi de Izopiraldină.

minée par analyse élémentaire, la nature de „complexe" du composé formé dans cette réaction est analysée à la lumière des données expérimentales (étude de la composition, réactions chimiques, chromatographie sur couche mince). Ces données sont déterminées comparativement aux produits de réaction de la pyrasine, de l'acide pyrasine-carboxylique, voire aux données citées dans la littérature au sujet des produits hétérocycliques de la série de la pyridine.

Pour la séparation et l'identification de la pyrasinamide de certains mélanges cités dans la littérature, on préconise l'application de la méthode chromatographique sur couche mince. A cette fin on utilise comme support Al_2O_3 et comme développant le mélange benzène-chloroforme-acide acétique. La révélation a été réalisée à l'aide de vapeurs d'iode. La technique décrite permet la séparation de la pyrasinamide de l'hydraside de l'acide isonicotinique et de la vitamine C.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Ignat, T. Constantinescu — ZUR QUALITÄTSPRÜFUNG VON PYRAZINAMID ALS SOLCHES UND IN VERSCHIEDENEN PHARMAZEUTISCHEN FORMEN

Verff. schildern eine Reihe einfacher technischer Verfahren zur Qualitätsprüfung von Pyrazinamid.

Ein solches Verfahren ist die Extraktion des Pyrazinamids mit Hilfe von Azeton aus den Pyraldintabletten. Hierauf ist die Bestimmung des Schmelzpunkts °C und die Erhaltung von Pyrazinamidpikrat als Kriterium zur Identifizierung und Beinheitsbestimmung (Schmelzpunkt °C — 150) notwendig.

Für die mengenmässige Bestimmung ist ein einfaches Verfahren für den Stoff als solchen und die Pyraldintabletten erarbeitett worden. Dieses beruhf auf der Herstellung eines Komplexes aus $C_{10}H_{10}N_6O_2$ und $HgCl_2$ (Schmelzpunkt °C = 245) mit einer in Überschuss titrierten $HgCl_2$-Lösung; nach Filtrierung wird der Überschuss an Reagens mit einer Komplexon-III-Lösung titriert unter Verwendung von Eriochrom-T-Schwarz (pH-Wert = 10) als Indikator. Die Genauigkeit des Verfahrens hat als Fehlergrenzen ± 0,11% für den Stoff als solches und ± 0,036% für die Pyraldintabletten. Die Zusammensetzung des Komplexes wurde durch Elementeranalyse bestimmt. Die „Komplex"-Natur der bei dieser Reaktion zustandekommenden Verbindung wird im Lichte der experimentallen Angaben (Zusammensetzung, chemische Reaktion, Dünnschichtchromatographie) erörtert. Diese Angaben werden vergleichend mit den Reaktionsprodukten von Pyrazin, Pyrazinkarboxylsäure bzw. mit den in der Literatur für die heterozyklischen Verbindungen der Pyridinreihe vorhandenen Daten bestimmt.

Für die Trennung und Idetifizierung von Pyrazinamid in gewissen im Schrifftum angegebenen Gemischen wird die Anwendung des Verfahrens der Dünnschichtchromatographie angegeben. Zu diesem Zwecke wird als Träger Al_2O_3 und als Entwickler ein Gemisch bestehend aus Benzol, Chloroform und Essigsäure werwendet. Die Kenntlichmachung erfolgte mit Joddämpfen. Das beschriebene Verfahren ermöglicht die Trennung von Pyrazinamid von Isonikotinsäurehydrazid und Vitamin C.

SUMMARY

V. Ignat, T. Constantinescu — CONCERNING THE QUALITATIVE CONTROL OF PYRAZINAMIDE AS SUCH AND IN DIFFERENT PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Several simple techniques for the qualitative control of pyrazinamide are described.

Pyrazinamide is extracted from Pyraldine tablets with acetone. It is then necessary to determine the melting point (m.p.) and to obtain pyrazinamide picrate as a criterion of identification and purity (m.p. = 150°C).

For the determination of pyrazinamide as such or in Pyraldine tablets, the complex $C_{10}H_{10}N_6O_2$, $HgCl_2$ (m.p. = 245°C), with a titered $HgCl_2$ solution

in excess, is obtained; after filtration, the excess reagent is titered with a complexon III solution, using as indicator Erychrome black (pH = 10). The accuracy of the method is of ± 0.11% for the substance as such and ± 0.036% for the Pyraldine tablets. The composition of the complex was determined by elementary analysis. The "complex" nature of the compound formed in this reaction is discussed in the light of experimental data (study of the composition, chemical reactions, fine strip chromatography). These were determined comparatively with the reaction products of pyrazine and of pyrazinecarboxylic acid and, respectively, with the data in literature referring to the heterocyclic products of the Pyridine series.

Fine strip chromatography is indicated for the separation and identification of pyrazinamide in certain mixtures mentioned in literature, using Al_2O_3 as suport and benzene-chloroform-acetic acid as solvent. Iodine vapors were used for developing. This technique permits the separtion of pyrazinamide from isonicotinic acid hydrazide and vitamin C.

РЕЗЮМЕ

В. Игнат, Т. Константинеску — К ВОПРОСУ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВ ПИРАЗИНАМИДА КАК ТАКОВОГО ИЛИ СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В РАЗЛИЧНЫХ АПТЕЧНЫХ ФОРМАХ

В статье излагается ряд простых методов для контроля качеств пиразинамида.

В этих целях показано применение вытяжки при помощи ацетона из таблеток, содежащих препарат ,,Пиралдин''. После этого необходимо производить определение Р.°С, а затем — получение пикрата пиразинамида, который служит критерием подлинности и чистоты (Р.°С = 150).

Для количественного определения авторы предлагают удобный метод определения чистого вещества и вещества, содержащегося в таблетках пиралдина. В основе этого метода лежит получение комплекса C_{10} $H_{10} \cdot {}_6O_2$,HCl_2(P..°C = 245) при помощи титрованного в избытке раствора HCl_2; после фильтрования избыток реактива титруется при помощи раствора комплексона III, применяя в качестве индикатора черный эриохром Т. (pH = 10). Точность метода соответствует пределам ± 0,11 % при определении чистого вещества и ± 0,36 % для таблеток содержащих пиралдин. Состав комплекса определяется при помощи элементарного анализа. ,,Комплексная'' природа производного образующегося при этой реакции обсуждается в свете экспериментальных данных (исследование состава, химические реакции, хроматография на тонком слое), которые определяются по сравнению с продуктами реакции пиразина, привазинкарбоксиловой кислоты и, соответственно, с данными, цитированными в литературе относительно гетероциклических производных пиридинового ряда.

Для отделения и идентификации пиразинамида в некоторых смесях, цитируемых в литературе, показано применение хроматографического метода с использованием тонкого слоя. В этих целях, в качестве субстрата применяется Al_2O_3, а в качестве проявителя — смесь: бензол-хлороформ-уксусная кислота. Выявление осуществляется при помощи йодных паров.

Этот метод позволяет отделить пиразинамид от гидразида изоникотиновой кислоты и от витамина С.

REFERATE

CONSERVANȚI PENTRU PREPARATELE PARENTERALE, NOTA I, **Malati R. Baichwal** și **Anil S. Phadnis,** Indian J. Pharm. 1967, 2, 38—42

Autorii propun patru compuși: 1-bromo-1-cloro-, 6-bromo și 1-metil-6-bromo-2-naftol ca antimicrobieni în vederea sterilizării și conservării preparatelor parenterale, multidoze.

După ce arată diferite scăderi ale conservanților folosiți în mod curent (ex. fenolul este corosiv pentru țesuturi și este absorbit de dopurile de cauciuc; cresolul este incompatibil cu alcaloizii, precipită preparatele biologice; clorocresolul este incompatibil cu unele substanțe și cauzează hemoliza sîngelui; sărurile fenilmercurice sînt fotosensibile și absorbite de dopurile de cauciuc; clorbutanolul este adsorbit pe filtre și descompus peste 60° etc.) autorii arată avantajele produselor propuse.

În concentrație de 0,05 g‰ și în unele cazuri și de 0,02 g‰ aceste substanțe sînt active asigurînd sterilitatea soluțiilor injectabile testate (procaină + adrenalină, hioscină, tiamină, extract de ficat) și se dovedesc compatibile cu alte 9 soluții injectabile (atropină, hioscină, emetină, stricnină, papaverină, riboflavină, acid ascorbic, oxiclorură de bismut și progesteron). Cu nicotinamida s-a obținut în timp tulburarea soluțiilor. Substanțele sînt active la pH 3—7, nu sînt afectate de autoclavare (cu excepția 1-cloro-2-naftol care se comportă ca și clorocresolul).

După autoclavare se constată o reducere mică a pH-ului soluțiilor și apoi în timp (6 luni) o creștere ușoară, fenomen nelămurit încă de autori, care totuși trag concluzia că aceste produse nu sînt afectate de căldură în ceea ce privește proprietățile lor favorabile.

E. Savopol

CALCULUL CONSTANTELOR DE VITEZĂ PENTRU ABSORBȚIA ȘI ELIMINAREA MEDICAMENTELOR, **Arne Brändström** și **John Sjögren**, Acta Pharm. Suecica, 1967, *4*, p. 147—156. Nota II

Cineticele absorbției și eliminării medicamentelor sînt în general descrise ca două reacții consecutive de ordinul 1. Autorii prezintă metodele de calcul ale constantelor absorbției și eliminării cunoscîndu-se numai concentrația în sînge sau intensitatea efectului farmacologic la diferite timpuri.

Calculul poate fi efectuat fără ajutorul calculatoarelor folosind metoda celor mai mici pătrate. Este prezentată de asemenea o metodă pentru rezolvarea problemelor care survin cînd există un spațiu de timp înainte de instalarea absorbției.

Articolul exemplifică metodele de calcul bazîndu-se pe concentrația plasmei și respectiv pe măsurarea activității farmacologice. Elementele necesare sînt: A_0 = concentrația teoretică a sîngelui dacă doza a fost absorbită imediat; B = concentrația medicamentului în sînge la timpul t; K_1 = constanta de ordinul 1 a absorbției; $K_2 = K_u + K_m$ = constanta de ordinul 1 a eliminării (K_u = în excreția prin urină; K_m = în cursul metabolizării); t = timpul după administrare; t_0 = durata solvării medicamentului pentru a putea fi absorbit; S_0 = intensitatea originală a efectului fiziologic; S = intensitatea efectului fiziologic cînd concentrația sîngelui într-un medicament inhibitor este egală cu B; P = o constantă care indică activitatea medicamentului; și variabile și constante (x, y, z, a și b) în funcție de eroarea pătratică.

E. Savopol

INTERACȚIUNEA DINTRE MEDICAMENTE ȘI MACROMOLECULELE NEIONICE, NOTA I, **G. Jürgensen Eide** și **P. Speiser**, Acta Pharm. Suecica 1967, *3*, 185—199

Autorii studiază tendința de complexare a metilcelulozei și a polivinilpirolidonei cu cîteva produse care includ substanțe neionizate și cu un grad diferit de ionizare, în scopul de a demonstra rolul ionizării în tendința de formare de complecși în sistemele medicament-macromolecule.

Substanțele testate au fost: acidul benzoic, fenolul, anilina, nitrobenzenul, p-nitrofenolul, acidul p-nitrobenzoic, acidul p-hidroxibenzoic, acidul p-aminobenzoic, anestezina, metil-propil- și butil parabenul, benzoatul de metil, benzoatul de etil și clorhidratul de procaină. Din rezultatele obținute s-a ajuns la concluziile următoare:

între metilceluloză și cei mai mulți compuși nu are loc formare de complecși; numai acidul p-hidroxibenzoic și esterii arată o slabă tendință de complexare. Fenolul în concentrații de 2% și mai mult, duce la precipitarea metilcelulozei (salefiere mai degrabă decît complexare). Polivinilpirolidona în sistemele care conțin substanțele studiate, prezintă o tendință de complexare crescută cu concentrația substanței, pentru majoritatea acestora, fiind însă nesemnificativă în multe cazuri. Se observă că gradul cel mai înalt de interacțiune îl prezintă compușii neionizați. Compușii ionici fără alte grupări neionice, polare interacționează în mod nesemnificativ. Tendința de complexare crește odată cu creșterea numărului de grupări capabile să conducă la vreun tip de legătură, dintre care de cea mai mare importanță pare a fi legătura de hidrogen și ciclul hidrofob.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 3, anul 1968

Contribuţii la identificarea şi cartarea florei medicinale spontane din împrejurimile Bacăului

ELENA TARPO, MARCELA GHEORGHIU, O. BOJOR

Teritoriul cercetat de noi din împrejurimile Bacăului, este situat în centrul Podişului Moldovenesc, de o parte şi de alta a rîului Siret, în apropierea confluenţei cu Bistriţa.

CONSIDERAŢII GENERALE OROGRAFICE, PEDOCLIMATICE ŞI ASUPRA VEGETAŢIEI

În general cea mai mare parte a suprafeţei cercetate este deluroasă, exceptînd lunca Siretului şi a Bistriţei. Abundă relieful structural, format din straturi mai rezistente cu platforme întinse, unde sînt foarte frecvente procesele de modelare actuală a versanţilor prin alunecări de teren şi torenţi. Partea de est este înglobată în podişul central Moldovenesc şi este caracterizată prin forme structurale tipice cu niveluri de eroziuni largi, pe alocuri cu dealuri proeminente şi văi adînci (1).

Pe teritoriul cercetat de noi, predomină solurile argilo-nisipoase şi luto-nisipoase şi mai rar cernoziomo-podzolice.

Făcînd parte din Podişul Moldovenesc, este sub influenţa maselor de aer de la periferia anticiclonului continental siberian. Continentalismul climatului este mai accentuat decît al celorlalte zone de podiş ale ţării, exceptînd Dobrogea, datorită cărui fapt iernile sînt destul de aspre, de lungă durată, cu viscole puternice, iar verile sînt călduroase şi frecvent secetoase. Clima este caracterizată printr-o medie anuală a temperaturii cuprinsă între 8,3 şi 9,8°, cu un regim mediu de precipitaţii de 440—520 ml anual şi indicele de aciditate *(De Martone)* cuprins între 27 şi 30 (2).

Ca formaţiuni vegetale în teritoriul cercetat, menţionăm, pe suprafeţele acoperite cu păduri, speciile lemnoase *Quercus cerris* L. şi *Quercus sessiliflora* Salisb., *Carpinus betula* L., *Tilia sp.*, *Acer Plata-*

Tabelul I

Denumirea speciei	Organul de plantă la care s-a efectuat evaluarea	Materie primă uscată (în tone)								
		1/2	1	2	4	5	10	20	30	40
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Equisetum arvense L.	*Herba*	▨		▨		▨				
Dryopteris filix mas (L.) Schot.	*Rhizoma*	▨		▨	▨					
Corylus avellana L.	*Folium*	▨				▨	▨			▨
Juglans regia L.	,,	▨		▨		▨				▨
Morus sp.	,,	▨		▨			▨			
Urtica dioica L.	,,					▨			▨	
Asarum europaeum L.	*Radix*	▨	▨				▨			
Chelidonium majus L.	*Herba*		▨	▨		▨				
Viola Sp.	*Folium*	▨					▨			
Hypericum perforatum L.	*Herba*			▨			▨			
Rosa canina L. et *R. dumalis* Bechst.	*Fructus*			▨	▨			▨		
Rubus plicatus Wh. et N., *species varia*	*Folium*			▨				▨		
Rubus idaeus L.	,,		▨					▨		
Geum urbanum L.	*Radix*	▨		▨		▨				
Fragaria vesca L.	*Folium*		▨			▨			▨	
Crataegus monogyna Jacq.	*Fructus*	▨	▨	▨		▨	▨			
Trifolium repens L.	*Flores*		▨				▨			
Malva Neglecta Wallr.	*Folium*		▨	▨		▨				
Tilia cordata Mill., *Tilia argentea* Desf.	*Flores cum bracteis*								▨	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Convolvulus arvensis L.	*Herba cum radicibus*	▨	▨	▨			▨			
Pulmonaria officinalis L.	*Radix*				▨	▨				
Atropa belladonna L.	,,		▨				▨			
Thymus sp.	*Herba*			▨		▨	▨			
Origanum vulgare L.	,,	▨		▨		▨				
Mentha silvestris L.	,,		▨	▨		▨				
Mentha longifolia L. Nath.	,,	▨	▨	▨	▨		▨			
Plantago major L. *P. media* L. et. *P. lanceolata* L.	*Folium*	▨	▨					▨	▨	
Vinca minor L.	*Herba*				▨	▨				
Asperula odorata L.	,,	▨	▨	▨		▨				
Sambucus ebulus L.	*Radix*	▨				▨			▨	
Taraxacum officinale Web.	,,	▨			▨		▨			▨
Tussilago farfara L.	*Folium*	▨		▨		▨	▨			
Petasites hybridus (L.) G. M. Sch.	*Radix*		▨					▨		
Artemisia absinthium L.	*Herba*	▨			▨	▨			▨	
Arctium lappa L.	*Radix*	▨	▨					▨		
Achillea millefolium L.	*Herba*	▨		▨					▨	
Polygonatum vulgare Desf.	*Radix*			▨	▨					
Convallaria majalis L.	*Herba*			▨		▨				

noides L., *Acer compestre* L., *Fraxinus ornus* L., *Cornus mas* L., *Cornus sanguinea* L., și altele, iar ca vegetație erbacee se dezvoltă *Galanthus nivalis* L., *Scilla bifolia* L., *Corydalis solida* L. Swartz., *Fritillaria orientalis* L., *Ficaria ranunculoides* L., *Convallaria majalis* L., *Polygonatum multiflorum* L. All. și altele.

Terenurile despădurite care predomină sînt alcătuite din pajiști naturale, destul de puține la număr, datorită valorificării terenurilor pentru agricultură. În aceste terenuri întîlnim diferite specii erbacee ca : *Agrostis tenuis* Sibth., *Festuca sulcata* (Hack.) Nym., *Andropogon ischaemum* L., *Salvia aethiopis* L., *Daucus carota* L., *Artemisia campestris* Jacq., *Artemisia absinthium* L. și altele. Speciile medicinale din aceste asocieri vegetale le vom semnala în cadrul tabelelor prezentate și în partea descriptivă a lucrării.

Menționăm că peste 60% din suprafața cercetată este cultivată, datorită cărui fapt flora medicinală spontană, comparativ cu alte raioane din zona carpatică și subcarpatică, este mai săracă ; totuși, după cum rezultă din cercetările noastre, se pot valorifica o serie de specii medicinale specifice acestei zone de vegetație în cantități apreciabile.

Metoda de lucru folosită în cercetările noastre este cea descrisă în lucrările anterioare (3, 4, 5, 6, 7).

RĂSPÎNDIREA PLANTELOR MEDICINALE ȘI EVALUAREA CANTITĂȚILOR

Prin studiile efectuate de noi am identificat 92 de specii de plante medicinale aparținînd unui grup de 78 de genuri cuprinse în 40 de familii.

Datele asupra răspîndirii plantelor medicinale din localitățile semnalate de noi și evaluarea cantitativă aproximativă a materiei prime ce se poate valorifica de la cele mai răspîndite specii medicinale sînt redate în tabelul I și în schița raionului.

Pe lîngă aceste specii, din raionul cercetat de noi se mai pot valorifica următoarele cantități de plante medicinale : *Polygonum hydropiper* L. (*herba* = 3 250 kg), la Răcătău, Parincea, Săucești, Buhoci, Letea Veche, Doagele, Lozinca, Lunca Siretului ; *Hippophaë rhamnoides* L. (*fructus* = 4 750 kg), în lunca Siretului și dealul Măgura ; *Prunus spinoda* L. (*fructus* = 4 000 kg), în toate pădurile și poienile din raion ; *Cichorium intybus* L. (*radix* = 3 000 kg), la Tulești, Belzești, Doagele, Lipova, Faracani, Cleja etc.

De asemenea, se pot recolta unele cantități cuprinse între 1 000 și 3 000 kg materie primă uscată : *Polygonum aviculare* L., sporadic, prin tot raionul ; *Capsella bursa pastoris* L. Medic., în special la Fîntînele, Gîrleni, Măgura, Răcăciuni, Traian ; *Potentilla anserina* L., este frecventă în mai toate comunele din raion ; specia *Cerasus avium* L. Mnch. se găsește la Berești-Bistrița, Comuna Nicolae Bălcescu, Bogdan Vodă, Răcătău, Prăjești ; *Sophora japonica* L., la Mărăști, Leca, Bacău ; *Primula officinalis* L. Hill., în pădurile și poienile de la Trebeș, Balta Ursului, Buhoci, Bijghir-Stuhuleț, Coroeta ; *Symphytum officinale* L. este mai frecvent la Blăgești-Dealul Dosul Poienii, Buda, Prăjoaia, Doagele ; *Sambucus nigra* L. este răspîndit mai ales la Luncani, Tocila, Poieni, Pietrosul, Bejenaru, Buhocel ; *Bidens tripartitus* L. de-a lungul

Tabelul 11

	Denumirea produsului	Locul recoltării	Stadiul produsului	Data recoltării	Conținut în principii active (%)	
	1	2	3	4	5	
1.	*Herba Origani*	Tulești	În timpul înfloririi	19.IX.1966	0,24	uleu volatil
2.	,, ,,	Dragomirești	,, ,, ,,	20.IX.1966	0,26	,, ,,
3.	,, ,,	Pădurea Stuhuleț	,, ,, ,,	14.VI.1966	0,20	,, ,,
4.	*Herba Menthae pulegium*	Doagele	,, ,, ,,	20.IX.1966	0,78	,, ,,
5.	,, ,, *aquatica*	Lipova	,, ,, ,,	21.IX.1966	0,74	,, ,,
6.	,, ,, ,,	Lozinca	,, ,, ,,	21.IX.1966	0,72	,, ,,
7.	,, ,, *longifolia*	Pădurea Stuhuleț	Înainte de înflorire	14.VI.1966	1,36	,, ,,
8.	,, ,, ,,	Valea Mare	,, ,, ,,	9.VI.1966	0,90	,, ,,
9.	,, *Millefolii*	Dragomirești	În timpul înfloririi	20.IX.1966	0,36	,, ,,
10.	,, ,,	Hemeiuș-Baraj	,, ,, ,,	4.VI.1966	0,20	,, ,,
11.	,, ,,	Racova	,, ,, ,,	7.VI.1966	0,15	,, ,,
12.	,, ,,	Valea Seacă	,, ,, ,,	9.VI.1966	0,40	,, ,,
13.	,, *Serpylli*	,, ,,	,, ,, ,,	9.VI.1966	0,20	,, ,,
14.	,, ,,	Buhoci-Știrbu	,, ,, ,,	12.VI.1966	0,80	,, ,,
15.	,, ,,	Fîntînele	,, ,, ,,	4.VI.1966	0,65	,, ,,
16.	,, ,,	Poieni	,, ,, ,,	6.VI.1966	0,25	,, ,,
17.	,, ,,	Măgura	,, ,, ,,	16.VI.1966	0,31	,, ,,
18.	*Flores chamomillae*	Berești	,, ,, ,,	11.VI.1966	0,50	,, ,,
19.	,, ,,	Recea	,, ,, ,,	10.VI.1966	0,64	,, ,,
20.	*Fructus cynosbati*	Holt	La maturizare	18.IX.1966	1,28	acid ascorbic
21.	,, ,,	Dragomirești	,, ,,	20.IX.1966	0,74	,, ,,
22.	,, ,,	Parava	,, ,,	24.IX.1966	0,57	,, ,,
23.	,, ,,	Rădeni	,, ,,	19.IX.1966	1,06	,, ,,
24.	,, ,,	Doagele	,, ,,	20.IX.1966	0,73	,, ,,
25.	,, ,,	Holt, Lunca Siretului	,, ,,	18.IX.1966	0,63	,, ,,
26.	,, ,,	Fundul Răcăciuni	,, ,,	23.IX.1966	0,70	,, ,,
27.	,, ,,	Pădurea Căprean	,, ,,	23.IX.1966	1,18	,, ,,
28.	,, ,,	Parava-Drăgușeni	,, ,,	24.IX.1966	0,75	,, ,,
29.	*Folium primulae*	Pădurea Coroeta	După înflorire	14.VI.1966	0,52	,, ,,
30.	,, ,,	Balta Ursului	,, ,,	5.VI.1966	0,32	,, ,,
31.	,, ,,	Buhoci-Știrbu	,, ,,	12.VI.1966	0,60	,, ,,
32.	*Radix belladonnae*	Odobești	În curs de instalare	19.IX.1966	0,21	alcaloizi totali
33.	,, ,,	Belzești	În timpul fructificării	20.IX.1966	0,30	,, ,,

	Denumirea produsului	Locul recoltării	Stadiul produsului	Data recoltării	Conținut în principii active (%)
	1	2	3	4	5
34.	*Radix belladonnae*	Pietrosul	În timpul înfloririi	6.VI.1966	0,15 alcaloizi totali
35.	,, ,,	Pădurea Bijghir	,, ,, ,,	14.VI.1966	0,20 ,, ,,
36.	*Folium belladonnae*	Fundul Tutovei	,, ,, ,,	21.IX.1966	0,16 ,, ,,
37.	,, ,,	Pietrosul	,, ,, ,,	6.VI.1966	0,14 ,, ,,
38.	*Herba belladonnae*	,,	,, ,, ,,	6.VI.1966	0,20 ,, ,,
39.	*Folium stramonii*	Budești	În timpul fructificării	21.IX.1966	0,13 ,, ,,
40.	,, ,,	Petrești	În timpul înfloririi	13.VI.1966	0,13 ,, ,,
41.	,, ,,	Pîncești	,, ,, ,,	13.VI.1966	0,01 ,, ,,
42.	Semen daturae	Drăgușeni	La maturizare	24.IX.1966	0,08 ,, ,,
43.	*Folium hyoscyami*	Hemeiuș-Baraj	În timpul înfloririi	4.VI.1966	0,01 ,, ,,
44.	,, ,,	Răcătău	,, ,, ,,	10.VI.1966	0,035 ,, ,,
45.	Herba ,,	,,	,, ,, ,,	10.VI.1966	0,01 ,, ,,

pîrîurilor la Siliștea, Fundul Răcăciuni, Moara lui Conachi, Doagele, Lipova, Letea Veche.

De asemenea, se mai poate valorifica, de la unele specii de plante medicinale, materie primă uscată cuprinsă între 500 și 1 000 kg *Delphinium consolida* L. la liziera terenurilor cultivate în tot raionul ; *Datura stramonium* L. și *Hyoscyamus niger* L. pe terenurile necultivate în apropierea comunelor Răcătău, Pîncești, Petrești, Parava, Budești ; *Verbascum phlomoides* L. este răspîndit la Faraoani, Cleja, Răcăciuni, Buhoci, Geoseni, Obîrșia, Glodișoare, Doagele ; *Inula Helenium* L. la marginea pădurilor Belzești, Tulești, Doagele, Străminoasa de Jos ; *Matricaria chamomilla* L., în majoritatea comunelor din raion pe terenurile necultivate ; *Centaurea cyanus* L. în terenurile cultivate cu grîu în tot raionul.

Celelalte specii de plante medicinale sînt răspîndite în cantități mai mici și, deci, nu prezintă importanță economică.

DATE ASUPRA CONȚINUTULUI ÎN PRINCIPII ACTIVE ALE UNOR SPECII MEDICINALE

Paralel cu aprecierile cantitative efectuate, s-au ridicat de pe teren o serie de probe pentru evaluarea conținutului în principii active.

Datele obținute în urma analizelor efectuate sînt cuprinse în tabelul II.

Din aceste date rezultă că, în general, plantele cu uleiuri volatile au un conținut scăzut în principii active, în unele cazuri sub limitele indicate în literatura de specialitate. Presupunem că acest fapt se datorește, pe lîngă factorii de ordin pedologic, și condițiilor climatice ale anului 1966, caracterizat printr-o vară relativ rece și bogată în precipitații atmosferice.

Conţinutul în acid ascorbic al fructelor de măceş (*Rosa canina* L. şi *Rosa dumalis* Bechst.) se încadrează în limitele generale ale probelor recoltate din alte localităţi din ţară (8). Menţionăm că trei probe de fructe de măceş din Secţia *Caninae* au avut un conţinut apreciabil în acid ascorbic, cuprins între 1 060 şi 1 280mg⁰/₀.

Remarcăm, de asemenea, şi la specia *Atropa belladonna* L. un conţinut scăzut în alcaloizi, la toate probele ridicate de pe teren, sub limitele prevăzute de *Farmacopeea română* ed. a VIII-a. Presupunem că acest lucru s-ar datori şi faptului că în punctele semnalate de noi specia *Atropa belladonna* L. se află în curs de instalare. De aceea recomandăm ca înaintea valorificării acestor bazine să se preleveze probe pentru determinarea conţinutului în alcaloizi.

Celelalte specii de solanacee analizate de noi, respectiv *Hyoscyamus niger* L. şi *Datura stramonium* L. au, de asemenea, un conţinut în alcaloizi totali sub limitele prevăzute de Farmacopeea română, ed. a VIII-a.

CONCLUZII

1. Din cercetările efectuate cu privire la flora medicinală din împrejurimile Bacăului, rezultă că se pot valorifica cantităţi apreciabile de materie primă de la speciile: *Convallaria majalis* L., *Artemisia absinthium* L., *Achillea millefolium* L. etc.

2. Speciile medicinale conţinînd uleiuri volatile şi alcaloizi, în condiţiile anului 1966, au prezentat un conţinut scăzut în principii active, chiar sub limitele prevăzute de Farmacopeea română ed. a VIII-a şi literatura de specialitate.

3. Conţinutul în acid ascorbic al fructelor de măceş provenite de la speciile *Rosa canina* L. şi *Rosa dumalis* Bechst. este cuprins între 700 şi 1 280 mg⁰/₀.

BIBLIOGRAFIE

1. Noua geografie a patriei, Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1964.
2. Harta solurilor din Republica Socialistă România, Comitetul geologic, 1965.
3. BOJOR O. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, nr. 1, p. 51.
4. RETEZEANU M., CUCU V. — Acta Botanica Horti Bucurestiensis, 1963, fasc. 1, p. 535.
5. ZITTI R., RETEZEANU M. — Conferinţa naţională de farmacie Bucureşti, 1958, p. 439.
6. RETEZEANU M., TARPO E. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, vol. XIII, nr. 3, p. 149.
7. Flora R.P.R., vol. I—IX.
8. TEITEL A., ZITTI R., BOJOR O. — Comunicările Academiei R.P.R., Secţia medicală, Bucureşti, 1956, vol. VI, p. 95.

Articol intrat în redacţie la 11.II.1967.

Indicele de clasificare: 615.32

REFERATE

PROTEJAREA PRODUSELOR FARMACEUTICE ÎMPOTRIVA CONTAMINĂRII MICROBIENE, H. S. Bean, Ann. Pharm. Franç., 1967, *4*, 265—71.

Un referat general în care autorul discută într-un capitol, factorii fizici care influenţează creşterea microbilor (temperatura, pH-ul şi presiunea osmotică); în alt capitol prezintă cîţiva conservanţi folosiţi curent (alcoolul, cloroformul, acidul sulfuros); iar în încheiere trece în revistă unele forme farmaceutice pentru care este esenţială o conservare adecuată (soluţii injectabile, colire, emulsii, creme).

Se atrage atenţia asupra complexităţii problemelor ridicate de conservarea produselor farmaceutice, asupra condiţiilor fizice neprielnice germenilor, a importanţei alegerii naturii şi concentraţiei conservantului şi îndeosebi a faptului că desvoltarea germenilor are loc în deosebi în mediu apos.

Cu cît prelucrarea formei farmaceutice este mai complexă necesitînd operaţii mai multe, de lungă durată, precum şi adaosuri de agenţi ajutători, cu atît riscul contaminării este mai mare şi problemele de conservare mai delicate. În afară de aceasta mai intervin şi alte aspecte, de ex.: emulsiile prezentînd două faze şi un emulgator creează trei medii diferite şi ca atare condiţii diferite de solubilitate a agentului de conservare, de desvoltare a germenilor; apar de asemenea influenţe diferite ale acestor medii asupra activităţii antimicrobiene a conservantului. Emulgatorul (obişnuit un tensioactiv) influenţează şi el asupra permeabilităţii germenilor pentru conservant şi în sfîrşit există tendinţa de adsorbţie a moleculelor conservantului şi respectiv a microorganismelor la interfeţele apă/ulei ceea ce permite contactul între acestea. Din acest exemplu reiese clar importanţa cunoaşterii temeinice a tuturor factorilor implicaţi în conservarea medicamentului.

E. Savopol

STUDII ASUPRA BAZELOR DE UNGUENTE. NOTA II. INFLUENŢA BAZELOR ASUPRA CEDĂRII MEDICAMENTELOR, Malati R. Baichwal şi S. G. Desphande, Indian J. Of Pharm., 1967, *2*, p. 33—38.

Autorii studiază cedarea medicamentelor (betanaftol şi patru derivaţi ai acestuia, vioform, acid undecilenic) din diferite baze de unguente (vaselină; unguent de alcooli de lînă BP; unguent emulgator BP; unguent apos BP; unguent emulgator apos BP; unguent cu carbowax; suspensie de tragacanta; tragacanta-agar; bentonită-carboximetilceluloză; agar-carboximetilceluloză; glicerolat de amidon).

Metoda de studiu a fost metoda plăcilor de agar folosită faţă de Aspergillus niger, Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagraphytes şi Epidermophyton floccossum.

Concentraţiile de medicamente încorporate în baze au variat între 0,16 şi 1,0%. Viteza de cedare s-a exprimat în funcţie de mărimea zonelor de inhibiţie. Din rezultatele obţinute se observă o bună compatibilitate între baze şi substanţele studiate.

Fineţea particulelor (care variază între 30 şi 180 microni) măreşte efectul inhibitor al substanţelor încorporate asupra germenilor testaţi, prin mărirea suprafeţei de contact.

La unguentele care conţin baze grase se observă o slabă activitate de inhibiţie care poate fi explicată prin imiscibilitatea acestora cu mediul de cultură. Acidul undecilenic s-a dovedit inactiv faţă de Aspergillus niger şi E.floccosum în toate bazele de unguent cercetate.

În încheiere se propun două baze de unguent care se pretează încorporării substanţelor cercetate; aceste baze au în compoziţia lor carboximetilceluloză asociată cu MgO şi respectiv cu stearat de sodiu.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 3, anul 1968

Contribuţii la studiul compuşilor potenţial citostatici. Sinteza unor noi haloacetilderivaţi tiazolici*

F. GAGIU, G. CSAVASSY, E. BEBEŞEL

Laboratorul de sinteze chimice al Institutului oncologic, Cluj
(director: conf. *I. Chiricuţă*)

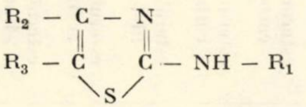
Chimioterapia, singură sau asociată cu tratamentul chirurgical sau cu raze Roentgen, constituie un factor din ce în ce mai important în arsenalul complex de luptă contra bolii canceroase (1).

Pe lîngă medicamentele care furnizează actualele posibilităţi de tratament clinic, gama compuşilor antitumorali — experimental sau clinic activi — creşte necontenit (2, 3).

O grupă recentă, dar încă insuficient studiată, o constituie compuşii haloacetilaţi, care datorită datelor din literatură (4, 5, 6, 7), precum şi cercetărilor noastre de pînă acum, apar ca prezentînd interes (8, 9), fapt care ne-a determinat ca grupările haloacetil să constituie funcţiile active potenţial-citostatice, în structura chimică a noilor compuşi realizaţi cu ocazia prezentei lucrări.

În lumina concepţiei lui Cavallini (10, 11), concepţie consemnată de altfel şi de alţi autori în lucrările lor (12, 13), în ceea ce priveşte „molecula-suport", în cazul prezentei lucrări ne-am fixat asupra 2-amino-tiazolului, a cărui importanţă ca şi componenţă în seria substanţelor antiblastice este de altfel binecunoscută (14, 15, 16, 17, 18). Prin introducerea diferiţilor substituenţi în poziţia 4 şi 5 s-a avut în vedere eventuala stimulare a activităţii biologice, care prin intensitatea diferită (19) provocată de efectul inductiv (+ I) ar impulsiona noua moleculă.

Noii compuşi realizaţi, şi pe care nu i-am găsit citaţi în literatura de specialitate, sînt cuprinşi în tabelul sinoptic şi răspund următoarei formule chimice de structură :



* Congress of the Polish Pharmaceutical Society Lublin (1967). Abstracts of comunications, p. 53.

Tabel sinoptic I

Nr. crt.	Denumirea compusului	R_1	R_2	R_3
I	2-bromacetil-amino-4-fenil-tiazol	$-COCH_2Br.$	C_6H_5-	$H-$
II	2-dicloracetil-amino-4-fenil-tiazol	$-COCHCl_2$	C_6H_5-	$H-$
III	2-tricloracetil-amino-4-fenil-tiazol	$-COCCl_3$	C_6H_5-	$H-$
IV	2-bromacetil-amino-4-tolil-tiazol	$-COCH_2Br.$	$p-CH_3-C_6H_4-$	$H-$
V	esterul etilic al acidului 2-bromacetil-amino-4-fenil-5-carboxitiazolului	$-COCH_2Br.$	C_6H_5-	C_2H_5OOC-
VI	esterul etilic al acidului 2-cloracetil-amino-4-fenil-5-carboxitiazolului	$-COCH_2Cl.$	C_6H_5-	C_2H_5OOC-
VII	esterul etilic al acidului 2-dicloracetil-amino-4-fenil-5-carboxitiazolului	$-COCHCl_2$	C_6H_5-	C_2H_5OOC-
VIII	esterul etilic al acidului 2-bromacetil-amino-tiazolil-4-acetic	$-COCH_2Br$	$C_2H_5OOC-CH_2-$	$H-$
IX	esterul etilic al acidului 2-cloracetil-amino-tiazolil-4-acetic	$-COCH_2Cl$	$C_2H_5OOC-CH_2-$	$H-$
X	esterul etilic al acidului 2-dicloracetil-amino-tiazolil--4-acetic	$-COCHCl_2$	$C_2H_5OOC-CH_2-$	$H-$
XI	esterul etilic al acidului 2-bromacetil-amino-4-metil-tiazolil-5-acetic	$-COCH_2Br$	$-CH_3$	$C_2H_5OOC-CH_2$
XII	esterul etilic al acidului 2-cloracetil-amino-4-metil-tiazolil-5-acetic	$-COCH_2Cl$	$-CH_3$	$C_2H_5OOC-CH_2$
XIII	esterul etilic al acidului 2 tricloracetil-amino-4-metil-tiazolil-5-acetic	$-COCCl_3$	$-CH_3$	$C_2H_5OOC-CH_2$
XIV	di-ester-etilic al acidului 2-bromacetil-amino-5-carboxi-tiazolil-4-acetic	$-COCH_2Br$	$C_2H_5OOC-CH_2-$	C_2H_5OOC-
XV	di-ester-etilic al acidului 2-cloracetil-amino-5-carboxi-tiazolil-4-acetic	$-COCH_2Cl$	$C_2H_5OOC-CH_2-$	C_2H_5OOC-

Pentru realizarea acestor compuși am sintetizat mai întîi aminele tiazolice respective, prin a căror condensare cu clorurile acizilor mono-, di- și tricloracetic, precum și cu bromura de bromacetil s-au obținut compușii I—XV.

Constituția a fost dovedită pe baza determinărilor cantitative (microdozarea azotului). Punctele de topire a noilor compuși nu au fost corectate.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

A. Obținerea aminelor tiazolice a fost realizată prin condensarea tioureei cu α-haloacetonele corespunzătoare (după metoda lui Hantsch), după cum urmează :

— cu ω-bromacetofenona s-a obținut 2-amino-4-fenil-tiazolul (20) ;

— cu ω-p-metilacetofenona s-a realizat 2-amino-4-tolil-tiazolul (20):

— cu esterul etilic al acidului α-clor-benzoil-acetic s-a obținut 2-amino-4-fenil-5-carbetoxi-tiazolul (21) ;

— cu esterul etilic al acidului γ-bromacetilacetic s-a realizat esterul etilic al acidului 2-amino-tiazolil-4-acetic (22) ;

— cu esterul etilic al acidului 2-bromlevulinic (23) s-a obținut esterul etilic al acidului 2-amino-4-metil-tiazolil-5-acetic (24) ;

— cu di-esterul etilic al acidului α-clor-dicarboxiacetonei a fost realizat di-esterul etilic al acidului 2-amino-5-carboxitiazolil-4-acetic (25).

B. *Haloacetilarea aminelor tiazolice*. La 0,01 mol γ din amina tiazolică respectivă (dizolvată sau suspendată în benzen anhidru) se adaugă halogenura de acid (0,011 mol) corespunzătoare (conform tabelului sinoptic I). Se refluxează timp de 5 ore. Se îndepărtează benzenul și reziduul se neutralizează cu o soluție de $NaHCO_3$ 5%. După filtrare se recristalizează din solventul indicat în tabelul sinoptic II, unde sînt incluse și formulele brute, greutatea moleculară și dozarea azotului.

Tabelul sinoptic 2

Nr. crt.	Formula brută	Greutatea moleculară	P.T.°C.	Solvent recristalizare	N % calculat	N % găsit
I	$C_{11}H_9BrN_2OS$	297,18	177	Etanol 80 %	9,42	9,24
II	$C_{11}H_8Cl_2N_2OS$	287,17	111—12	Benzol : benzină de extracție 1 :2	9,75	9,71
III	$C_{11}H_7Cl_3N_2OS$	321,62	88—90	Acid acetic 70 %	8,71	8,53
IV	$C_{12}H_{11}BrN_2OS$	311,20	183—85	Acid acetic 60 %	9,00	9,22
V	$C_{14}H_{13}BrN_2O_3S$	369,24	151	Etanol 60 %	7,58	7,52
VI	$C_{14}H_{13}ClN_2O_3S$	324,78	149—50	Etanol	8,62	8,78
VII	$C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_3S$	359,23	137—39	Etanol 70 %	7,79	7,80
VIII	$C_9H_{11}BrN_2O_3S$	307,17	164—66	Etanol	9,11	8,94
IX	$C_9H_{11}ClN_2O_3S$	262,71	142—44	Etanol	10,66	10,70
X	$C_9H_{10}Cl_2N_2O_3S$	297,16	82—83	Heptan-n	9,42	9,65
XI	$C_{10}H_{13}BrN_2O_3S$	321,19	150—51	Etanol	8,72	8,52
XII	$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$	276,74	137—38	Acid acetic 30 %	10,12	9,91
XIII	$C_{10}H_{11}Cl_3N_2O_3S$	345,64	164—66	Acid acetic 50 %	8,10	7,99
XIV	$C_{12}H_{15}BrN_2O_5S$	379,23	109—10	Etanol 35 %	7,78	7,56
XV	$C_{12}H_{15}ClN_2O_5S$	334,77	105—6	Etanol 50 %	8,36	8,25

DETERMINĂRI BIOLOGICE *

Studiul activității mitodepresive se efectuează pe celula vegetală în diviziune *(Triticum vulgare Vill)*, utilizîndu-se concentrații de 0,05—0,01‰, la temperatura de 25 ± 1°.

Este de asemenea în curs și un studiu al activității antimicrobiene pe : *Micrococcus pyogenes Oxford, Escherichia coli Bruxelles, Streptococus pneumoniae* și *Enterococcus.*

CONCLUZII

În scopul obținerii unor noi compuși potențial citostatici s-au sintetizat 15 noi derivați ai 2-amino-tiazolului, în care grupările biologic-active au fost : mono-, di-, triclor și mono-bromacetil, a căror grefare s-a făcut la azotul aminic din poziția —2, pozițiile 4 și 5 avînd radicali diferiți. Constituția compușilor a fost determinată prin analiza cantitativă (microdozarea azotului), iar determinările biologice sînt în curs.

BIBLIOGRAFIE

1. MATHÉ G. — La chimiothérapie des cancers à l'usage du praticien, Ed. l'Expansion, Paris (1966), p. 5.
2. COSTĂCHEL O. — Oncologie generală, Ed. medicală, București, 1961, p. 420.
3. LARIONOV L. F. — Chimioterapia tumorilor maligne, Ed. medicală, București, 1963, p. 227.
4. LEVI I. — *Science*, 1960, *131*, p. 666.
5. SWEENY A. și colab. — *J. med. Chem.*, 1964, 7, 3, p. 359.
6. WILLIAM R. — Ref. J. Him., 1965, *15*, 74.
7. GAITAN M. și GOMEZ G. — Al 8-lea Congres Internațional de cancer, Moscova, 1962, p. 561.
8. GAGIU F., SUCIU T., HENEGARU O., GYÖRFI Z. — Nationale Wissenschaftliche pharmazeutische Konferenz, Sofia, 1966 ; Zusammenfassungen der Vortzäge, p. 57.
9. DRĂGHICI C. și colab. — A V-a sesiune de comunicări științifice a I.C.C.F., București, 1967, p. 154 (volumul de rezumate).
10. CAVALLINI G., MASSARANI E. — *Il Farmaco*, 1949, *4*, p. 397.
11. CAVALLINI G., MASSARANI E. — *Il Farmaco*, 1950, *5*, p. 501.
12. SILBERG AL., SIMITI I., SILBERG S., PROINOV L., FARKAS M. — Conferința Națională de Farmacie, București, 1963, p. 5 (volumul de rezumate).
13. NARDI D., BARZAGHI F. — *Il Farmaco*, Ed. Sci., 1965, vol. XX, p. 557.
14. SEN A. B., CHATERJEE S. I. — *Ind. Chem. Soc.*, 1964, *41*, nr. 6, p. 465.
15. MIHAILOV B. M. — *J.O.H.*, 1956, 26, p. 3 445.
16. SABNIS S. S., KULKARNI K. D. — *Ind. J. Chem.*, 1963, *10*, p. 447.
17. FONZO M. D., MADDALENA R. — *Il Farmaco, Ed. Sci.*, 1964, vol. XIX, p. 92.
18. BERLIN A. J., BRONOVITSKAYA V. P. — *I.O.H.*, 1960, *13*, p. 324.
19. MAVRODIN AL., ZOTTA V., DEMETRESCU C., OTELEANU D., CHIRIȚĂ C., MORAIT A., LEHENE E., CHILIBON — *Farmacia (Buc.)*, 1964, III, p. 331.

* Determinările sînt efectuate din punct de vedere bacteriologic în colaborare cu dr. *T. Mureșan* (Laboratorul de bacteriologie al Institutului oncologic, Cluj), iar din punct de vedere al acțiunii mitodepresive, în colaborare cu ing. *T. Suciu* (Laboratorul de fiziologie vegetală, Institutul agronomic, Cluj), cărora le aducem deosebite mulțumiri pe această cale.

20. VERNIN GASTON, METZGER JACQUES — *Bul. Soc. Chim. Franç.*, 1963, *11*, p. 2 499.
21. EDWARD B., KNOTT — *J. Chem. Soc.*, 1958 (1947).
22. LE QUANG TOAN, TEFAS D. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, *1*, p. 19.
23. CONRAD M., GUTLIZEIT M. — *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1884, *17*, p. 2 285.
24. YASUDA I. — C.A. *51*, 1957, 15 499 i.
25. SPRAGUE I. M., LINCOLN R. M., ZIEGLER C. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, *68*, p. 268.

Articol intrat în redacţie la 4.XI.1967.

Indicele de clasificare: 615.771.7

RÉSUMÉ

F. Gagiu, G. Csavassy, E. Bebeşel — CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DES COMPOSÉS POTENTIELLEMENT CYTOSTATIQUES. LA SYNTHÈSE DE CERTAINS HALO-ACÉTHYL DÉRIVÉS THIAZOLIQUES NOUVEAUX

Dans le but d'obtenir de composés nouveaux à éventuelle activité cytostatique, les auteurs ont synthétisé 15 dérivés nouveaux du 2-amino-thiasol-4,5-substitués (qu'ils n'ont pas trouvé dans la littérature de spécialité).

Les groupes actifs potentiellement cytostatiques introduits par les auteurs ont été les suivants: mono-, di-, tri-chlore respectivement mono-bromacéthyle; ils ont été greffés sur la molécule des amino-2-thiasols, avec les différents substituants dans la position 4,5. La constitution des composés a été déterminée par analyse quantitative (microdosage de l'azote) et les recherches sur l'activité mitodépressive sont en cours.

ZUSAMMENFASSUNG

F. Gagiu, G. Csavassy, E. Babeşel — BEITRAG ZUR ERFORSCHUNG POTENTIELL ZYTOSTATISCHER VERBINDUNGEN. HERSTELLUNG NEUER THIAZOL-HALOAZETYLDERIVATE

Zwecks Erzielung neuer Verbindungen mit eventuell zytostatischer Wirkung stellten Verff. 15 neue substituierte 2-Amino-Thiazol-Derivate her (die sie in der Fachliteratur nicht gefunden haben).

Die von Verff. eingeführten potentiell zytostatischen Wirkgruppen waren folgende: Mono-, Di- und Trichlor bzw. Monobromazetyl. Diese wurden auf das Amino-2-Thiazolmolekül mit verschiedenen Substituenten in 4,5-Stellungen aufgepforpft.

Die Zusammensetzung der Verbindungen wurde durch mengenmässige Analyse (Stickstoffmikrodosierung) bestimmt, und Untersuchungen über die mitoseunterdrückende Wirkung sind im Gange.

SUMMARY

F. Gagiu, G. Csavassy, E. Bebeşel — CONTRIBUTION TO THE STUDY OF POTENTIALLY CYTOSTATIC COMPOUNDS. THE SYNTHESIS OF NEW THIAZOLE HALOACETYL DERIVATIVES

In order to obtain compounds with an eventually cytostatic activity, the authors synthetized 15 new derivatives of 2-amino-thiazole-4,5 substituents (not found in the speciality literature).

The following potentially cytostatic active groups were introduced: mono-, di-, trichlor, respectively mono-brom-acetyl, being bound to the amino-2-thiazole molecules, with different substituents in position 4.5.

The structure of the compounds was determined by quantitative analysis (nitrogen microdetermination). Investigations on the cytodepressive activity of these compounds are being carried out at present.

РЕЗЮМЕ

Ф. Гаджиу, Г. Чавасси, Э. Бебешел — К ВОПРОСУ ПОТЕНЦИАЛЬНО-ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ГАЛОАЦЕТИЛОВЫХ ТИАЗОЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Для получения новых препаратов, обладающих возможным цитостатическим действием, авторы синтетизировали 15 новых производных 2-амино-тиазол-4,5 замененных (не найденных ими в литературе по специальности).

Введенные авторами активные группы, обладающие цитостатическим потенциалом были следующие: моно-, ди-, трихлор и, соответственно, монобромацетил; эти группы присоединялись к молекуле амино-2-тиазолов с различными заменителями в позициях 4 и 5.

Получение этих производных определялось при помощи количественного анализа (микроколичественное определение азота). Исследование их митодепрессивной активности в настоящее время производится авторами.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 3, anul 1968

Observaţii cu privire la activitatea, stabilitatea şi întrebuinţarea soluţiilor injectabile de cloramfenicol

ŞT. CSUTAK, DESPINA EUSTAFIEVICI, N. NAGY, GERTRUD NEMES
Lucrare efectuată în Farmacia nr. 113 şi Spitalul unificat din Sf. Gheorghe

Pentru înlesnirea practică a aprovizionării spitalelor cu antibiotice injectabile, este necesar să avem la dispoziţie antibiotice stabile în formă injectabilă sau preparabile și în farmacii de spital într-o formă puţin alterabilă și într-o formă cu concentraţie suficientă pentru asigurarea nivelului sanguin terapeutic, atît prin administrare intramusculară, cît și prin administrare intravenoasă, punîndu-le la dispoziţia corpului medical în cantitate suficientă la nevoie.

Întrebuinţarea parenterală devine necesară în caz de pierdere a cunoştinţei, în cazuri postoperatorii ale organelor bucale, laringofaringiene, gastrointestinale, în general ori de cîte ori administrarea orală a antibioticului este imposibilă.

Cloramfenicolul este un antibiotic cu spectru larg, acţionînd pe o scară întinsă asupra microorganismelor gram-pozitive, cu excepţia ciupercilor și virusurilor mici și a micobacteriilor.

Formarea rezistenţelor variază și este în funcţie de locul și timpul administrării antibioticului. Cloramfenicolul, cu toate că are aplicaţii îndelungate atît la noi, cît și în alte părţi, totuși rezistenţa microorganismelor faţă de el este cea mai scăzută. În urma celor de mai sus. cloramfenicolul este bine calificat și și-a păstrat și astăzi locul său primordial și binemeritat în domeniul extins al antibioticelor. Singura defecţiune care i-a limitat întrebuinţarea parenterală pe o scară mai extinsă la început era proprietatea accentuată hidrofobă a substanţei, asigurîndu-le o solubilitate redusă în apă 1:400, concentraţie care nu a fost suficientă pentru asigurarea dezvoltării nivelului sanguin terapeutic, bacteriostatic. În caz de aplicare parenterală într-o soluţie de ClNa, s-a putut ridica problema rehidratării și remineralizării bolnavului, ameninţînd echilibrul electrolitic și echilibrul lichidului intra- și extracelular.

S-au făcut încercări prin dispersarea mărită a cloramfenicolului cu suspendarea apoasă, aducînd-o într-o formă stabilă însă numai pentru injecţii intramusculare.

S-au mai făcut încercări și pentru prepararea soluțiilor injectabile pe cale intravenoasă și cu dimetilacetamida.

În soluții apoase, cloramfenicolul nu are o stabilitate mai mare de 12 zile, nici într-un pH neutru, cu toate că pH optim pentru asigurarea stabilității maxime a soluțiilor de cloramfenicol este în jurul unui pH = 6,8 — 7,2.

Prin întrebuințarea anumitor substanțe ajutătoare ca acidul boric, boratul și clorura de Na, s-a mărit solubilitatea la 2:400 (0,5%), fiind crescut și gradul bacteriostatic al soluției. Nu i s-a asigurat și mărit suficient nici stabilitatea și, ce ne interesează în principal, prezența substanțelor ajutătoare amintite împiedică întrebuințarea soluțiilor astfel preparate pe cale parenterală.

Prin prepararea cloramfenicolului hemisuccinat s-a rezolvat, de către industria noastră, asigurarea întrebuințării atît intramuscular, cît și intravenos a cloramfenicolului, dar în momentul de față nu este asigurată cantitatea necesitată de instituții.

Unele instituții au publicat tabele comparative ca, de exemplu : tabelul comparativ de sensibilitate a cîtorva microorganisme față de unele antibiotice, sau tabelul comparativ de sensibilitate a cîtorva microorganisme față de cloramfenicol. Din aceste tabele se constată cloramfenicolul ca fiind cap de serie. S-a generalizat întrebuințarea lui în cazuri urgente, chiar și pînă la obținerea examenului bacteriologic.

Cu ocazia urmăririi gradului de solubilitate a cloramfenicolului în diferiți solvenți ca apa, glicerina, alcoolul, acetona, acetatul de etil, propilenglicolul, am urmărit și stabilitatea acestuia în diferiți solvenți. Ne-au interesat și punctele de vedere farmacologice față de solventul respectiv, precum și eventualele efecte în echilibrul hidroelectrolitic, inclusiv toxicitatea solventului față de organism. Am luat în considerație posibilitățile de aplicare parenterală și aplicațiile locale. Am găsit că propilenglicolul corespunde cel mai bine condițiilor, din următoarele motive :

1. *Urmărind gradul de solubilitate,* am constatat că cloramfenicolul se dizolvă în propilenglicol pînă la concentrația de 10%. O concentrație suficientă pentru obținerea efectului bacteriostatic, fără să fie necesar, în caz de inoculare i.m. sau i.v., decît injectarea numai a cîtorva ml. În caz de nevoie, propilenglicolul, fiind o substanță miscibilă cu apa, se poate introduce antibioticul și în formă de perfuzii cu soluție clorurosodică izotonică sau cu soluție glucozată, întrebuințînd din soluția concentrată, sterilă, de cloramfenicol (Ch. ph.) cu propilenglicol (pr. gl.) cantitatea necesară, introducînd-o în soluțiile perfuzibile sterile cu o seringă sterilă.

2. *Stabilitatea optimă* pentru cloramfenicol. În soluții este asigurată în jurul pH = 7.

3. *Toxicitatea.* Urmărind literatura, se constată că doza intravenoasă letală acută este, pe cîine, de aproximativ 25 ml/kilocorp. Nu au apărut efecte nocive nici în urma expunerii animalelor de experiență la vapori de pr. gl., timp de 12—18 luni, nici după administrare cronică, pe gură, a unor doze de sute de ori mai mari decît cele care pot fi absorbite prin plămîni, fapt care permite întrebuințarea ei și în aerosol. S-au făcut multe încercări în întrebuințarea pr. gl. în formă de vapori în prevenirea infecțiilor aerogene, fiind considerate că într-o concentrație minimă sînt mortale pentru multe bacterii aerogene ; de asemenea, unii le consideră toxice pentru ciuperci și virusuri.

4. *Nu provoacă nici iritații locale.* Se obișnuiește dizolvarea esterilor steroidici pentru injectări i.m., pr. gl. avînd o difuzibilitate bună prin membrane semipermeabile, asigurînd și un pH neutru. La fel se întrebuințează la administrarea parenterală a fenilbarbituricelor.

Bazîndu-ne pe aceste considerente, am hotărît încercarea activității și stabilității soluțiilor de Ch. ph. în pr. gl., în comparație cu soluții și suspensii preparate cu alți solvenți.

S-au utilizat următoarele soluții :

Nr. I. Soluție de cloramfenicol 1% + 10 propilenglicol ad 100 ml. NaCl 9‰.

Nr. II. Soluție de cloramfenicol 10% în propilenglicol.

Nr. III. Suspensie de clorocid chinoin 10% cu apă distilată.

Nr. IV. Soluție de cloramfenicol 0,50% în propilenglicol.

Nr. V. Soluție de cloramfenicol 0,50% preparat cu substanțe ajutătoare, după Fișa tehnică nr. 2.

La prepararea soluțiilor I, II, IV, V s-au întrebuințat solvenți sterilizați în autoclavă la 115° în sticle de plasmă, iar dizolvarea Ch.ph. în cazurile nr. II și IV s-a făcut la rece, iar în cazurile nr. I și V la temperatura 37—40°, aplicîndu-se, în toate cazurile, regulile asepsiei prevăzută de Ph. R. VIII.

Încercările de activitate și de stabilitate s-au făcut asupra unor enterobacteriacee ca : *Salmonella typhi, B. disenteriae, B. flexneri* și *B. coli* izolat din materii fecale.

Ca tehnică de lucru am utilizat, pentru cercetarea activității, metoda difuzimetrică cu discuri din hîrtie de filtru, avînd diametrul de 15 mm.

De asemenea, s-a cercetat activitatea antibioticului în diferite diluții în mediu lichid.

Metoda difuzimetrică s-a executat pe mediu solid cu agar simplu ; agenții microbieni față de care s-a determinat activitatea antibioticului au fost cultivați în mediu lichid bulion simplu, însămînțîndu-se, prin înecare, suprafața plăcii Petri și prelevîndu-se excesul. Pentru fiecare soluție și fiecare agent microbian s-au executat cîte două plăci Petri.

Toate cele 5 soluții de mai sus au avut o concentrație de 1 000 gamma/ml, iar pe fiecare disc s-au depus 0,05 ml din această diluție, fiecare disc a conținut deci 50 gamma/ml.

Pentru metoda diluțiilor de antibiotic în mediu lichid s-a utilizat înglobarea soluțiilor de antibiotic, în bulion, pornindu-se de la diluția de antibiotic de 1/100 pînă la 1/409600, iar tulpinile microbiene au fost însămînțate în proporție de 0,10 ml din diluția 1/100 a tulpinilor de 24 de ore în bulion.

În urma însămînțărilor efectuate în ziua preparării soluțiilor și suspensiei de antibiotic, continuînd însămînțările :

— după 48 de ore ;
— după 4 zile ;
— după 7 zile ;
— după 12 zile ;
— după 15 zile ;
— după 20 de zile ;
— după 25 de zile ;
— după 4 săptămîni ;
— după 6 săptămîni ;
— după 8 săptămîni de la preparare, rezultatele au fost cuprinse în 11 tabele.

În urma rezultatelor obținute, se constată a fi mai active soluțiile nr. I și II, care înregistrează aceleași valori de activitate ca și suspensia nr. III de clorocid chinoin 10%, în apă distilată sterilă, pe care noi am considerat-o ca martor al soluțiilor cu care am lucrat.

Mai puțin active asupra tulpinii de *B. coli* se dovedesc a fi soluțiile preparate ce au o activitate la diluția de 1/1 600 = soluțiile nr. I și II ; 1/6 400 = = soluția nr. III ; 1/3 200 = soluția nr. IV și 1/100 = soluția nr. V, în comparație cu diluțiile utilizate față de *Salmonella typhi* și *B. flexneri,* care se dovedesc active pînă la 1/102 400 și 1/51 200.

În timp se constată că soluțiile nr. I și II însumează aceleași valori ca și preparatul III, martor clorocid chinoin față de *Salmonella typhi* și *B. flexneri*, avînd valori egale cu ale martorului și la un interval de 2 luni de la prepararea soluțiilor de antibiotice.

Pentru demonstrarea mai intuitivă a rezultatelor obținute, am întocmit 3 grafice (fig. 1, 2 și 3) exprimînd și procentual scăderea ce s-a ivit în activitatea bacteriostatică a celor 5 preparate pe specii de germeni, în timpul celor 2 luni.

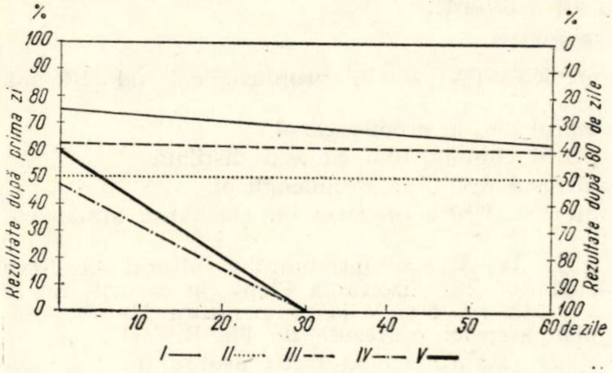


Fig. 1. — Activitatea soluțiilor de cloramfenicol, față de *B. coli*, în timp de 2 luni.

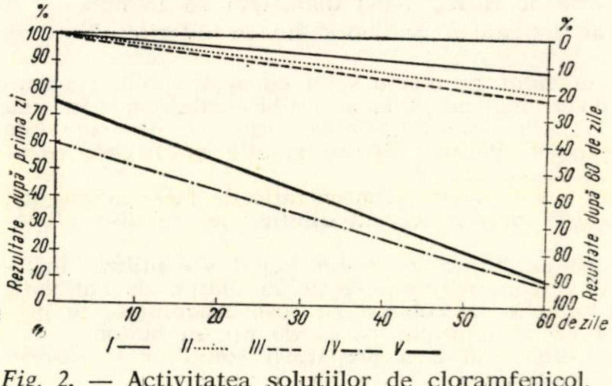


Fig. 2. — Activitatea soluțiilor de cloramfenicol, față de *Salmonella typhi*, în timp de 2 luni.

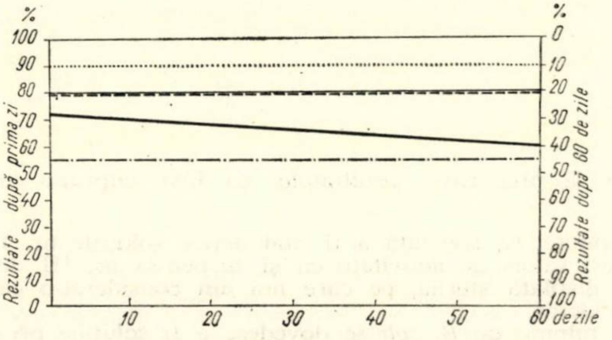


Fig. 3. — Activitatea soluțiilor de cloramfenicol, față de *B. flexneri*, în timp de 2 luni.

Am considerat rezultatele obținute ca și durata de stabilitate în cazul soluțiilor nr. I și II și în cazul produsului III, fiind socotite active, deci stabile și după o depozitare de 2 luni.

Primul grup de coloane din fig. 4 prezintă activitatea celor 5 preparate față de *B. coli* în timp de 2 luni. Constatăm o pierdere de activitate:

— în cazul soluției nr. I = 17,50% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. II = 0% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. III = 3,5% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. IV = 100% după 30 de zile;
— în cazul soluției nr. V = 100% după 30 de zile.

Al doilea grup de coloane din fig. 4 prezintă activitatea celor 5 preparate față de *Salmonella typhi* în timp de 2 luni. Constatăm o pierdere de activitate:

— în cazul soluției nr. I = 15% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. II = 20% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. III = 22,5% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. IV = 92,5% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. V = 95% după 2 luni.

Al treilea grup de coloane din fig. 4 prezintă activitatea celor 5 preparate față de *B. flexneri* în timp de 2 luni. Constatăm o pierdere de activitate:

— în cazul soluției nr. I = 0% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. II = 0% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. III = 0% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. IV = 0% după 2 luni;
— în cazul soluției nr. V = 13,5% după 2 luni.

Bazîndu-ne pe rezultatele noastre bacteriologice, am hotărît folosirea soluţiei de cloramfenicol 5% în propilenglicol atît în administrarea i.v., i.m., cît şi sub formă de aerosoli.

Întrucît propilenglicolul este un lichid vîscos, avînd la 20° 6.3 E°, injectarea este grea. În cazul administrării directe a soluţiei de ch. ph. în pr. gl., fără să fie diluată cu soluţii perfuzabile, am constatat astuparea canulei. Încălzită în prealabil sticla de plasmă, în care este sterilizată soluţia la temperatura corpului, nu am semnalat inconvenientul de mai înainte, deoarece vîscozitatea soluţiei la 37° este 2,7 E°, o vîscozitate care nu împiedică trecerea lichidului prin orificiul canulei, iar în formă de aerosol se dispersează foarte uşor.

Începînd din iarna anului 1966, am întrebuinţat, în total, la 22 de bolnavi, sub formă de injecţii i.m. şi i.v., soluţia de ch.ph. 5% în pr.gl. ca atare sau introdusă în soluţii perfuzabile de NaCl 9‰ sau de glucoză 5%. La fel am întrebuinţat şi în aerosoli.

Administrînd la doi bolnavi, am constatat apariţia tromboflebitelor superficiale, cu creşterea timpului protrombinic pînă la 120. Sub tratament heparinic scade timpul protrombinic, iar simptomele tromboflebitei dispar în urma abandonării venei respective.

Bolnavii trataţi prezentau diferite afecţiuni grave: cancer al intestinului gros, cancer gastric, ulcer perforat, apendicită gangrenoasă cu peritonită-generalizată, ocluzie intestinală, adenom de prostată, tumoare malignă a vezicii urinare; aceştia au primit preparatul respectiv în perioada postoperatoare, timp de 6—10 zile. Erau bolnavi cu bronhopneumonie, bronşită cronică purulentă, emfizem, cord pulmonar, care, pe lîngă administrarea preparatului respectiv pe cale i.v., au primit 1—2 ml din preparat şi sub formă de aerosol, consecutiv 5—6 zile. Erau şi bolnavi cu emfizem, cord pulmonar decompensat, bronşită cronică, care, în urma unui tratament cu aerosoli 1—2 ml/zi, după 5—6 zile, s-au ameliorat, scăzînd cuantumul sputei şi schimbînd aspectul.

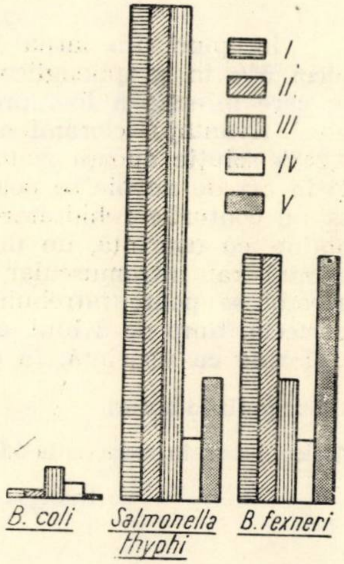


Fig. 4. — Sensibilitatea soluţiilor de cloramfenicol 1—5, faţă de *B. coli, Salmonella typhi* şi *B. flexneri*, prin metoda diluţiilor.

În urma administrării, am constatat ameliorarea subiectivă a stării generale, iar bolnavii în a 4-a — a 5-a zi au devenit afebrili. Semnele locale şi generale ale inflamaţiei s-au retras, iar leucocitele au scăzut de la valorile 14 200—13 000 la valori normale. La aceşti bolnavi antibiograma a arătat o sensibilitate faţă de cloramfenicol.

Cinci bolnavi au prezentat o enterocolită infecţioasă, cauzată de *Salmonella Panama* în cadrul unei epidemii intraspitaliceşti. Microorganismul respectiv a prezentat *in vitro* o rezistenţă la toate antibioticele obişnuite, totuşi noi am administrat preparatul respectiv, considerînd că activitatea antibioticului nu este identică *in vivo* cu activitatea *in vitro*. Rezultatele obţinute la aceşti bolnavi nu au dat satisfacţia necesară.

În cele ce urmează, prezentăm, pe scurt, două dintre cazurile noastre:

Obs. 1. — Bolnavul S. A., în vîrstă de 56 de ani, se internează în serviciul de boli interne, în timpul lunii martie 1966, cu diagnosticul de bronşiectazie, cord pulmonar decompensat, cu stare febrilă, semne de insuficienţă accentuată cardiorespiratorie şi spută abundentă (500 ml/24 de ore). În urma administrării cloramfenicolului 5% în propilenglicol i.v. şi sub formă de aerosoli, bolnavul devine afebril, la 5 zile. Leucocitele scad de la 11 200 la 6 300/mm³, iar cantitatea de spută pînă la 20 ml în 24 de ore. Aspectul sputei se schimbă, pierde caracterul purulent, iar streptococii viridans dispar din spută.

Obs. 2. — Bolnavul Sz. Gy., în vîrstă de 66 de ani, este internat în Serviciul de chirurgie în timpul lunii ianuarie 1966, cu cancer gastric, metastaze

în intestinul gros. Se face rezecție gastrică și parțială a intestinului gros. Postoperator, se produce o peritonită generalizată, cauzată de germenii *Esch. coli*. Administrăm preparatul ch. ph. soluție 5%, cu pr. gl. i. v., împreună cu soluțiile perfuzabile. Constatăm următoarele: retragerea semnelor de peritonită în timp de 12 zile, iar numărul leucocitelor revine la normal de la 14 100 la 5 600/mm³.

CONCLUZII

Începînd din iarna anului 1966, am folosit soluția de cloramfenicol 5% în propilenglicol și am constatat rezultate bune în cazurile în care infecția a fost produsă de germeni sensibili față de cloramfenicol. Avantajul cloramfenicolului 5% în pr. gl. față de cloramfenicolul 0,25% soluție apoasă izotonică, pe care am folosit-o mai înainte, sînt: 1) în caz de nevoie se poate injecta cu cantități reduse de lichide, încît să nu conturbe rehidratarea și remineralizarea bolnavului; 2) se poate obține, cu ușurință, un nivel de antibiotic sanguin eficace; 3) poate fi administrat intramuscular, cînd venele sînt distruse; 4) sub formă de aerosol se poate întrebuința cu un efect bun; 5) avînd o stabilitate perfectă, timp de 2 luni, aparatele și dulapurile de urgență vor fi aprovizionate cu ușurință, în caz de nevoie, prin farmaciile de spital.

Bibliografia la autori.

Articol intrat în redacție la 6.II.1967.

Indicele de clasificare: 615.779.93 Cloramfenicol: 615.417.2

DIN ACTIVITATEA SECȚIILOR DE FARMACIE DIN FILIALELE U. S. S. M.

FILIALA PITEȘTI

SUBFILIALA PITEȘTI

Ședința din 26.I.1967

— **C. Georgescu**: „Considerații asupra organizării interne a unităților de circuit închis și deschis cu privire la prepararea formelor cu antibiotice".

Ședința din 21.II.1967

— **Maria Ciulică**: „Privire critică asupra buletinelor de analiză executate de Laboratorul regional de control în cursul anului 1966".

Ședința din 23.III.1967

— **Colectivul Farm. nr. 59**: „Antibioticele în tratamentul arsurilor".
— **I. Oprescu, C. Opran**: „Stabilitatea antibioticelor în forme farmaceutice".

Ședința din 27.IV.1967

— **Maria Ciulică, A. Matei**: „Stabilitatea soluțiilor de hidrazidă izonicotinică".

Ședința din 25.V.1967

— **A. Matei**: „Posibilitățile de infectare ale personalului din Farmacia nr. 61".

Ședința din 22.VI.1967

— **N. Bobancu**: „Importanța administrării raționale a antibioticelor".

SUBFILIALA RM. VÎLCEA

Ședința din 27.I.1967

— **Ortansa Comșa**: „Anticoagulante".

Ședința din 24.II.1967

— **Margareta Butan**: „Despre gammaglobuline".

Şedinţa din 31.III.1967

— **Felicia Cernescu**: „Precursori şi stimulatori în biosinteza antibioticelor".

Şedinţa din 28.IV.1967

— **Ilina Prodănel**: „Medicamente orale cu acţiune prelungită. Procedee de retardare".

Şedinţa din 26.V.1967

— **Sofia Nicu**: „Macromoleculele folosite ca ambalaje farmaceutice".

SUBFILIALA CÎMPULUNG

Şedinţa din ianuarie 1967

— **I. Oprescu, C. Opran**: „Stabilitatea antibioticelor în forme farmaceutice".

Şedinţa din februarie 1967

— **Elena Felezen**: „Despre conservarea medicamentelor".
— **C. Opran**: „Importanţa pH-ului în receptură".

Şedinţa din aprilie 1967

— **Julieta Unteşu**: „Soluţii sterile preparate în Farmacia nr. 66, Cîmpulung".

Şedinţa din mai 1967

— **Margareta Creţu**: „Despre pilule".

Şedinţa din iunie 1967

— **Olga Albulescu**: „Despre anticoagulante".

FILIALA BRAŞOV

SUBFILIALA BRAŞOV

Şedinţa din 11.I.1967

— **M. Rusu**: „Dare de seamă asupra activităţii pe anul 1966".
— **Alexandra Adriosatos**: „Medicaţia ateromatoasă".
— **C. Drugescu**: „Informare asupra Consfătuirii de farmacie de la Bucureşti, din decembrie 1966".

Şedinţa din 20.I.1967

— Prof. **P. Ionescu-Stoian**: „Bazele biochimice ale tratamentului cu hidrolizate de proteine".

Şedinţa din 8.II.1967

— **Victoria Constantinescu, C. Andreescu** şi **Maria Colţănel**: „Cu privire la calitatea medicamentelor preparate şi difuzate în Regiunea Braşov în anul 1966 (partea I)".

— **A. Olteanu**: „Zece ani de activitate I.C.S.M.C.F.".

Şedinţa din 8.III.1967

— **Victoria Constantinescu, N. Constantinescu** şi **Maria Colţănel**: „Cu privire la calitatea medicamentelor preparate şi difuzate în Regiunea Braşov, în anul 1966 (partea a II-a)".

Şedinţa din 12.IV.1967

— **Cristina Pictorian**: „Alergia şi tratamentul ei".

— **Margareta Sasu**: „Baze tip geluri folosite la prepararea supozitoarelor".

Şedinţa din 10.V.1967

— **Ioana Gheorghiu**: „Medicamente antiepileptice".

— **Elena Preda**: „Propuneri pentru îmbunătăţirea modului de preparare a perfuziei cu P.A.S.".

Şedinţa din 14.VI.1967

— **Lia Trică**: „Aspecte noi în domeniul tehnologiei formelor medicamentoase".

— **Al. Bunescu, V. Nicolaescu**: „Noi medicamente româneşti ce vor fi puse în consum în 1967".

SUBFILIALA SIBIU

Şedinţa din 30.I.1967

— **P. Dumitrescu**: „Concepţii noi asupra unor forme farmaceutice în F.R. VIII".

— **I. Roth**: „Organizarea serviciului sanitar farmaceutic militar în unele ţări limitrofe Principatelor Române pînă în secolul XX".

Şedinţa din 30.III.1967

— **Doina David**: „Derivaţi ai polietilenglicolului introduşi în practica farmaceutică".

— **Ancuţa Bînda**: „Prescripţii magistrale cu incompatibilităţi rezolvate în Farmacia nr. 19, Sibiu".

Şedinţa din 25.IV.1967

— **V. Constantinescu**: „Contribuţii la ameliorarea calităţii medicamentelor difuzate şi preparate în unităţile farmaceutice din oraşul şi raionul Sibiu".

SUBFILIALA MEDIAŞ

Şedinţa din ianuarie 1967

— **Lavinia Mohai**: „Gripa şi tratamentul ei".

Şedinţa din februarie 1967

— **Suzana Vîntu**: „Produse farmaceutice noi, folosite în anestezia modernă".

Şedinţa din aprilie 1967

— **V. Teodorian**: „Tetraciclinele".

Şedinţa din mai 1967

— **Maria Căpuşan**: „Anticoagulante".

CERCUL DE FARMACIE SIGHIŞOARA

Şedinţa din februarie 1967

— **Eleonora Medrea**: „Derivaţi sintetici antiinflamatori ai cortizonului".

Şedinţa din martie 1967

— **Elena Aţeleanu**: „Medicamente cu acţiune asupra sîngelui şi organelor hematopoietice".
— **Erika Kranner**: „Medicamente injectabile".

Şedinţa din aprilie 1967

— **R. Ernst**: „Hormonii".
— **Georgeta Sochircă**: „Unguente şi colire în F.R. VIII".

Şedinţa din mai 1967

— **W. Weber**: „Reţeaua farmaceutică în R.F.G. Impresii din călătorie".
— **Lidia Moldovan**: „Plante medicinale din flora spontană".

CERCUL DE FARMACIE FĂGĂRAŞ

— **Florica Ardeleanu**: „Consideraţii toxicologice asupra conservanţilor alimentari".
— **I. Duşka**: „Prepararea soluţiilor sterile după F.R. VIII".
— **Lidia Marcu**: „Pulberi vegetale bogate în vitamina C".
— **Lucia Fleşeriu**: „Substanţe medicamentoase anticoagulante".
— **Dina Ludu**: „Boala actinică".
— **Olimpia Banea**: „Medicamente anticanceroase".

CERCUL DE FARMACIE SF. GHEORGHE

— **St. Csutak**: „Prepararea şi observaţiile clinico-macro-biologice a soluţiilor cu cloramfenicol preparate în farmacie".
— **St. Csutak**: „Prepararea medicamentelor în mod aseptic".
— **A. Bereş**: „Prepararea supozitoarelor cu eritromicină".
— **Ella Soos**: „Datoria corpului farmaceutic şi legea stupefiantelor".
— **St. Csutak**: „Importanţa substanţelor întrebuinţate în terapia hidroelectrolitică".

FILIALA CRIŞANA

— **I. Ghender**: „Prepararea unguentelor de protecţie în Farmacia nr. 10".
— **Elena Carp**: „Medicamente orale (comprimate) cu acţiune prelungită, metode de retardare".
— **Melania Caba**: „Soluţii extractive apoase".
— **Elena Carp**: „Excipienţii folosiţi la prepararea suspensiilor în practica farmaceutică".

R E C E N Z I I

DIE ANTIBIOTICA (ANTIBIOTICELE)
(vol. I: *Antibioticele mari;* partea I: Generalități, penicilina; partea a II-a: streptomicina, cloramfenicolul, tetraciclline; vol. II: *Antibioticele mijlocii,* publicate de **R. Brunner** și **G. Machek**, 2 318 p., Ed. Hans Carl, Nürnberg, 1965

Redactate de un colectiv de 18 autori care au tratat cîte un capitol special, aceste 3 volume reprezintă cea mai vastă monografie disponibilă avînd ca subiect antibioticele. Împărțirea acestora este făcută în: *antibiotice mari,* printre care figurează penicilinele, streptomicina, cloramfenicolul și tetraciclinele, toate celelalte numeroase *antibiotice mijlocii* fiind grupate într-un singur volum de 1 000 de pagini. Aceste antibiotice mijlocii sînt clasificate pe grupe chimice, și anume: lactonele (eritromicina, oleandomicina, carbomicina, spiromicina); aminoacizii și oligopeptidele (cicloserina, azoserina); polipeptidele (bacitracina, colistina, polimixinele, tirotricina și gramicidina S, viomicina, ristocetina, vincomicina); peptolidele (actinomicinele), antibioticele conținînd zaharuri (neomicina, kanamicina, novobiocina), polienele (amfotericina, nistatina); poliacetilenele; tetraciclinele; steroizii; chinonele; antibioticele speciale cu heterocicluri cu oxigen; antibioticele speciale cu heterocicluri cu azot (cicloheximida); antibioticele speciale cu heterocicluri cu sulf; antibioticele cu structură specială (griseofulvina, xantocilina).

Lucrarea este completată cu o serie de capitole speciale: antibioticele în alimentația animalelor, conservarea alimentelor prin antibiotice, antibioticele în protecția plantelor, rezistența antibioticelor, antibioticele semisintetice etc.

Fiecare domeniu al antibioticelor este studiat exhaustiv pe baza unei bogate literaturi indicate, tratînd toate aspectele ca: istoricul, chimia și proprietățile fizico-chimice; procedeele de obținere și tehnologia antibioticelor; metodele de dozare (fizice, chimice, microbiologice); farmacologia; preparatele farmaceutice și incompatibilitățile antibioticelor; aplicațiile clinice, în medicina umană și în cea veterinară etc. Concepută și realizată astfel pe un plan vast, însoțită de un material documentar original de figuri și tabele, lucrarea este o enciclopedie a antibioticelor, utilă tuturor celor care lucrează în acest domeniu, medici, chimiști, farmaciști, veterinari etc., punîndu-le la dispoziție un bogat material, expus clar și competent, de specialiști cu renume.

M. Hunian

PHARMAZEUTISCHES WÖRTERBUCH (DICȚIONAR FARMACEUTIC)
C. Hunnius (ediția a 4-a), 858 p., Ed. W. de Gruyter, Berlin, 1966

Cunoscut și apreciat încă din primele sale ediții mult amplificat, în dorința autorului de a-l face cît mai util farmaciștilor, dicționarul farmaceutic al lui Hunnius, devenit sinonim cu numele acestuia, este o lucrare care conține un imens număr de date, care interesează pe oricare farmacist în activitatea sa zilnică, mai ales în practica farmaceutică propriu-zisă.

Începînd cu explicarea celor mai neînsemnate sufixe, prefixe, numiri clasice, latine, grecești etc., cu indicarea datelor istorice, bio- și bibliografice, se face o expunere alfabetică vastă a întregului domeniu al farmaciei, în cea mai largă accepțiune modernă și actuală a acestei profesiuni. Sînt cuprinse: *medicamentele chimice* noi și cele clasice, fără a se urmări însă indicarea vastului număr de medicamente specializate. *Medicamentele galenice* sînt expuse cu o deosebită grijă, atît la „formele farmaceutice", cît și în alte locuri, urmărindu-se indicarea stadiului actual al aparaturii, din care se dau multe reproduceri de figuri și fotografii; de asemenea, drogurile vegetale și animale, din care se descriu însă prea multe plante, azi nefolosite.

Lucrarea a înglobat, în această ediție nou-elaborată și lărgită, medicamentele din Farmacopeea germană ediția a 7-a (DAB 7), fără a exclude însă prevederile din DAB 6 și *Ergänzungsbuch 6*. Cartea este completată cu 140 de figuri, 15 tabele și un număr de anexe privitoare la: incompatibilități, doze maxime, unități biologice, prescurtări folosite la rețete, în biologie și medicină; alimente, măsuri și greutăți, indicatori, diluția alcoolului, îndepărtarea petelor, analiza calitativă a urinii, otrăvuri și antidoturi etc.

Urmărind a fi cît mai util și mai perfect, fără a fi însă complet, deși are unele omisiuni și ar comporta încă multe completări, unele esențiale, altele mai mărunte, Dicționarul farmaceutic al lui Hunnius ar trebui să existe în orice farmacie, pentru tezaurul de cunoștințe și de date, date imediat utile, dar și de cultură generală și specială farmaceutico-medicală a farmaciștilor și a ajutorilor de farmaciști, fiind ușor, plăcut și antrenant la consultare și prezentat grafic în mod excelent.

M. Hunian

R E F E R A T E

ORSZ. ORVOSTUDOMÁNYI DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

„DETERMINAREA CROMATOGRAFICĂ A 3-AMINOFENOLULUI ÎN PAS-Na ȘI PAS-Ca", **M. Ambrosch**, Pharmazie, 1967, vol. 22, nr. 3, p. 180.

Pentru cercetarea 3-aminofenolului în PAS-Na și PAS-Ca, s-a folosit cromatografia pe hîrtie (FN 14) în prealabil impregnată cu soluție 4% carbonat de sodiu și după uscare s-au aplicat cantități determinate din soluția 2% proaspăt preparată de PAS. Ca lichid de migrare s-a utilizat butanolul saturat cu apă. După o migrare a frontului pe o distanță de 10 cm, ceea ce durează circa două ore, cromatograma se usucă și se pulverizează cu reactivul Pauly. Se obține un spot colorat în roșu-violet cu valoarea Rf = 0,8.

Prepararea reactivului Pauly; se solvă prin încălzire 4,5 g de acid sulfanilic în 45 ml HCl 12 N și se diluează cu apă la 500 ml. Separat se prepară o soluție 4,5% de nitrit de sodiu. Se amestecă volume egale din aceste soluții, după care se țin în baia cu gheață timp de 15 minute. Pentru pulverizare, un volum din amestecul rezultat (sarea de diazoniu a acidului sulfanilic) se amestecă cu un volum de soluție 10% carbonat de sodiu.

I. Popa

UN NOU PROCEDEU DE FABRICARE A COMPRIMATELOR, **Jacques Cuenca**, France Pharm., 1967, nr. 3, p. 191—189

După un scurt istoric în care se situează în 1843 primul brevet pentru realizarea comprimatelor (Brockedon) sînt prezentate comparativ avantajele comprimatelor față de pilule și gelule. În continuare se discută diferitele faze ale comprimării și aspecte legate de studiul fizic al lubrefianților (capacitate de lubrefiere, forță de adeziune) și sînt date exemple de lianți, lubrefianți, diluanți, dezagreganți, absorbanți, coloranți, arome, amestecuri efervescente.

O atenție deosebită este acordată comprimării directe și respectiv ‚excipientului ideal". Autorul propune un amestec denumit EMCOMPRESS, cu următoarea compoziție: fosfat dicalcic cu 2 molecule de apă 89%, amidon de porumb 7,5%, stearat de magneziu 1%, acid alginic (Landalgine) 2,5% și modul în care acest amestec poate fi utilizat în comprimarea directă, raportul dintre excipient și principiul activ și compatibilitatea cu o serie de substanțe medicamentoase.

E. Savopol

CONTRIBUȚII LA PREPARAREA SOLUȚIILOR INJECTABILE STABILE DE CLORHIDRAT DE APOMORFINĂ, **M. Struhar, M. Heliova**, Pharmazie, 1967, nr. 1, p. 38—40

Soluțiile injectabile de clorhidrat de apomorfină sînt instabile, datorită influenței diferiților factori (oxigenul din aer, lumina, metale grele, pH, căldura etc.). Soluțiile se colorează datorită produselor de degradare intens colorați în verde, de aceea stabilizarea se efectuează obișnuit prin adaosuri de substanțe reducătoare: acid ascorbic, bisulfit de sodiu, metabisulfit de sodiu, metabisulfit de sodiu, influențîndu-se în același timp pH-ul prin adaos de este (1—1)=0 (0 + 1) = 1 (1) = 1, adică 011 sau 11.

În încheiere sînt discutate avantajele aerosolilor (conservare la adăpost de aer și lumină și ușurință în administrare).

E. Savopol

AEROSOLII ÎN FARMACIE, **Maria A. R. Filipe,** Rev. Port. Farm., 1966, nr. 4, p. 363—373

După un scurt istoric se dă definiția aerosolilor: „suspensie coloidală de particule solide sau lichide, de dimensiuni care variază între 1 μ și 1 mμ" realizată prin „descărcarea din ambalaj printr-o doză a produsului prin forța propulsorie proprie".

Precum se vede la această formă farmaceutică un rol important il joacă ambalajul și propulsorul. Autorul prezintă cîteva scheme de ambalaj și modul de funcționare a supapei și discută diferitele tipuri de aerosoli (soluții și emulsii) în care propulsorul intră ca a doua sau a treia fază. În ceea ce privește propulsorul, autorul prezintă diverse substanțe (gaze, gaze lichefiate) și arată că industria utilizează denumiri comerciale ca: propulsorul 11, ceea ce corespunde triclormonofluometanului, cifra 11 fiind obținută pe baza următorului calcul: (nC-1)(nH + 1)(nF), care pentru CCl_3F acid chorhidric. Chiar în prezența manitei și a acidului ascorbic, soluțiile se colorează în galben. Sandell (1962) prevede autoclavarea apei și adăugarea în cursul răcirii a metabisulfitului de sodiu, a clorhidratului de apomorfină, a acidului clorhidric și înfiolare aseptică sub azot. Autorii propun stabilizarea cu ajutorul tioureei. Sînt prezentate rezultatele comparative obținnute prin menținerea la 100° a soluțiilor preparate după următoarele formule:

	I	II	III
Clorhidrat de apomorfină	1,0	1,0	1,0
Acid clorhidric 0,1 N	9,0	9,0	—
Tiouree	—	0,1	—
Acid ascorbic	—	—	0,5
Manită	—	—	4,5
Apă la	100	100	100

Preparatul stabilizat cu tiouree și acid clorhidric s-a menținut incolor, chiar după 10 ore de menținere la 100°.

E. Savopol

SOMMAIRE

Page

Travaux originaux, recherches expérimentales

P. Ionesco-Stoian, E. Savopol, Despina Şerbănesco, Verona Ionică — *L'interaction des excipients avec les médicaments. Note II. Influence des adjuvants macromoléculaires sur la dialyse de certaines substances médicamenteuses* 129

A. Moldovan — *Libération des substances actives des comprimés avec action porlongée à base de matrice de polyéthylène amyl-sodium. Note I. Adsorption et condensation capillaire sur polyéthylène amyl-sodium* 139

E Gafiţeanu — *Recherches concernant la préparation de la solution stérile d'indigotineàisulfonate de sodium* 145

V. Ignat, T. Constantinesco — *Relativement au contrôle de la qualité de la pyrasinamide telle quelle et de celle contenue dans les différentes formes pharmaceutiques* 151

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Bojor — *Contribution à l'identification et au cartage de la flore médicale spontanée du District de Bacău* 163

F. Gagiu, G. Csavassy, E. Bebeşel — *Contributions à l'étude des composés potentiellement cytostatiques. La sythèse de certains halo-acétyle-dérivés thiasoliques nouveaux* 171

Technique et rationalisation du travail

Şt. Csutak, Despina Eustafievici, N. Nagy, Gertrud Nemes — *Observations concernant l'activité, la stabilité et l'utilisation des solutions injectables de chloramphénicol* 177

De l'activité des filiales de l'Union des Sociétés de Sciences Médicales, Section de pharmacie

Analyses

Comptes rendus

1883

INHALT

Seite

Originalbeiträge, Experimentalarbeiten

P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, Despina Şerbănescu, Verona Ionică — *Wechselwirkung von Arzneimittelexzipientien. II. Mitteilung. Einfluss makromolukularer Hilfsstoffe auf die Dialyse gewisser Arzneimittelstoffe* 129

A. Moldovan — *Abgabe der Wirkstoffe aus den Tabletten mit Langzeitwirkung auf der Grundlage einer Polyäthylen-Amylnatrium-Matrize. I. Mitteilung. Adsorption und Kapillarkondensation an Polyäthylen-Amylnatrium* 139

E. Gafiţeanu — *Untersuchung zur Zubereitung der sterilen Indigotindisulfonatnatriumlösung* 145

V. Ignat, T. Constantinescu — *Zur Qualitätsprüfung von Pyrazinamid als solches und in verschiedenen pharmazeutischen Formen* 151

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Bojor — *Zur Identifizierung und Kartierung der wildwachsenden Heilpflanzen im Rayon Bacău* . . . 163

F. Gagiu, G. Csavassy, E. Bebeşel — *Beitrag zur Erforschung potentiell zytostatischer Verbindungen. Herstellung neuer Thiazol-Haloazetylderivate* 171

Technik und Arbeitsrationalisierung

Şt. Csutak, Despina Eustafievici, N. Nagy, Gertrud Nemes — *Bemerkungen zur Wirksamkeit, Haltbarkeit und Verwendung von Chloramphenikol-Injektionslösungen* 177

Aus der Tätigkeit der Zweigstellen des Verbandes der Gesellschaften für medizinische Wissenschaften, Sektion

Pharmazie

Rezensionen

Referate

CONTENTS

Page

Critical Works, Experimental Investigations

P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, Despina Şerbănescu, Verona Ionică — *The interaction between Excipient and Drug. Note II. The Influence of Macromolecular Adjuvant Agents on the Dialysis of Some Medicinal Substances* 129
A. Moldovan — *The Release of Active Substances from Prolonged Action Tablets with an Amyl-Sodium Polyethylene Matrix. Note I. Capillary Adsorption and Condensation on Amyl-Sodium Polyethylene* . . . 139
E. Gafiţeanu — *Investigations on the Preparation of Sterile Sodium Indigotin-disulfonate Solutions* 145
V. Ignat, T. Constantinescu — *Concerning the Qualitative Control of Pyrazinamide as such and in Different Pharmaceutical Products* . . . 151
Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Bojor — *Contributions to the Identification and Mapping of the Spontaneous Medicinal Flora in the Bacău District* 163
F. Gagiu, G. Csavassy, E. Bebeşel — *Contribution to the Study of Potentially Cytostatic Compounds. The Synthesis of New Thiazole Haloacetyl Derivatives* 171

Techniques and the Rationalization of Work

Şt. Csutak, Despina Eustafievici, N. Nagy, Gertrud Nemeş — *Observations on the Action, Stability and Use of Injectable Chloramphenicol Solutions* . . . . : 177

From the Activity of the Union of the Societies of Medical Sciences, The Section of Pharmacy

Reviews

Reports

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

П. Ионеску-Стоян, Э. Савополь, Деспина Шербэнеску, Верона Ионикэ — *Взаимореакция связывающих веществ с лекарственными препаратами. Сообщение 2. Влияние макромолекулярных вспомогательных элементов на диализ некоторых лекарственных веществ* 129
А. Молдован — *Утрата действующих начал таблетками с продолжительным действием, содержащих в качестве связывающего вещества полиэтиленовый амил-натрия. Сообщение 1. Капиллярная адсорбция и конденсация на амил- натриевом полиэтилене* 139
Э. Гафицяну — *Исследования по вопросу приготовления стерильных растворов индиготиодисульфоната натрия* 145
В. Игнат, Т. Константинеску — *К вопросу контроля качества пиразинамида как такового или содержащегося в различных аптечных формах* 151
Елена Тарпо, Марчела Георгиу, О. Божор — *К вопросу идентификации и классификации дикорастущей лекарственной флоры района Бакэу* 163
Ф. Гаджиу, Г. Чавасси, Э. Бебешел — *К вопросу потенциально цитостатических производных. Синтез некоторых новых галоацетиловых тиазоловых производных* 171

Техника и рационализация труда

Ш. Чуток, Деспина Еустафиевич, Н. Нодь, Гертруда Немеш — *К вопросу действия стабильности и применения впрыскиваемых растворов хлорамфениакола* 177

Из деятельности фармацевтических отделений филиалов Объединения обществ медицинских наук.

Рецензии

Рефераты

FARMACIA Nr. 3/1968

1968 JUL 1 41

SUMAR

Pag.

Lucrări originale, cercetări experimentale

P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, Despina Şerbănescu, Verona Ionică — *Interacţiunea excipienţilor cu medicamente. Nota II. Influenţa agenţilor ajutători macromoleculari asupra dializei unor substanţe medicamentoase* 129

A. Moldovan — *Cedarea substanţelor active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă de polietilenă amil-sodiu. Nota I. Adsorbţia şi condensarea capilară pe polietilena amil-sodiu* 139

E. Gafiţeanu — *Cercetări asupra preparării soluţiei sterile de indigotindisulfonat de sodiu* 145

V. Ignat, T. Constantinescu — *Relativ la controlul de calitate al pirazinamidei ca atare şi din diferitele forme farmaceutice* 151

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Bojor — *Contribuţii la identificarea şi cartarea florei medicinale spontane din Raionul Bacău* . . . 163

F. Gagiu, G. Csavassy, E. Bebeşel — *Contribuţii la studiul compuşilor potenţial citostatici. Sinteza unor noi haloacetilderivaţi tiazolici* . 171

Tehnica şi raţionalizarea muncii

Şt. Csutak, Despina Eustafievici, N. Nagy, Gertrud Nemes — *Observaţii cu privire la activitatea, stabilitatea şi întrebuinţarea soluţiilor injectabile de cloramfenicol* 177

Din activitatea Secţiilor de farmacie din Filialele U.S.S.M.

Recenzii

Referate

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D.G.P., nr. 10/5685/1967.

I.P.I. — c. 5045

41 500

Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERALVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct : prof. E. CIONGA
Secretari de redacție : farm. ȘT. TĂMĂȘDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI :

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDĂ prof. V. CIOCANELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DAIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL.

máj

4

Aprilie 1968

ÎN ATENȚIA AUTORILOR:

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, sectorul VII, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:
— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:

— numele autorului;
— inițialele prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:

a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională;
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8 Sectorul VII, București

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 4 APRILIE 1968

Studiul conductometric şi potenţiometric al reacţiei cationilor metalelor grele cu 2-mercapto-5-anilino-1, 3,4-tiodiazol

E. POPPER, IULIA PITEA

Lucrare efectuată la Catedra de chimie analitică a Facultăţii de farmacie Cluj (şef de catedră: prof. dr. doc. E. POPPER)

Substanţele organice care conţin sulf în molecula lor, în special grupa—SH, formează încă de mult obiectul de cercetare al Catedrei de chimie analitică a Facultăţii de farmacie din Cluj.

Au fost studiate atît combinaţii greu solubile, bazate pe reacţii de precipitare, cît şi combinaţii solubile, în special prin metode fizico-chimice, combinaţii pe care le formează aceşti reactivi organici cu diferiţi cationi grei. Studiul a fost întreprins în paralel cu 5 reactivi.

Pe baza combinaţiilor greu solubile obţinute, s-au instituit macro-, semimicro- şi microdozări gravimetrice rapide, care se află publicate în diverse reviste din ţară sau străinătate (1).

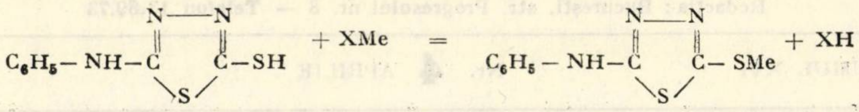
Urmărindu-se comportarea diferită a mercaptidelor formate faţă de diferiţi solvenţi uzuali, am ajuns şi la încercări de a realiza noi scheme de separare în chimia analitică calitativă (2).

Pe baza constatărilor din lucrările anterioare, am încercat în lucrarea de faţă să urmărim în special procesul de formare a combinaţiilor greu solubile prin metode fizico-chimice, bazaţi pe reacţii de precipitare, şi anume prin metoda conductometrică şi potenţiometrică.

Metoda conductometrică. Titrările le-am efectuat cu ajutorul unui conductometru O.K. 102 „Radelkisz" Budapesta. Cu acest aparat se poate determina conductibilitatea soluţiilor, putîndu-se măsura cu multă precizie rezistenţa. Citirea se face la o scară Siemens (ohm^{-1}), care împiedică compensarea datorită comutării în punte. Domeniul de măsurare poate fi modificat între 0,1 μS şi 0,5 μS. Aparatul posedă în interior un oscilator cu o frecvenţă de 80 Hz şi 8 kHz. Se ştie că frecvenţa creşte direct proporţional cu conductibilitatea electrolitului, însă, din cauza fenomenului de polarizare, aceasta se poate realiza numai cu un curent alternativ. Frecvenţa care depăşeşte 500 μS se poate determina printr-o

lărgire automată a domeniului de măsurare. Produsul între intervalul dintre electrozi şi suprafaţa electrodei se face calibrînd celula cu un electrolit cunoscut. Aparatul se pretează la titrări obişnuite în reacţii de neutralizare, redox şi reacţii de precipitare. Electrodul clopot cu care am lucrat este format din inele de platină, acoperite cu o funigine de platină, pentru a le mări suprafaţa. Electrodul se introduce în electrolit în aşa fel ca cele trei inele de platină să fie acoperite de electrolit.

Tehnica şi metoda de lucru. În general, reacţia de bază este :



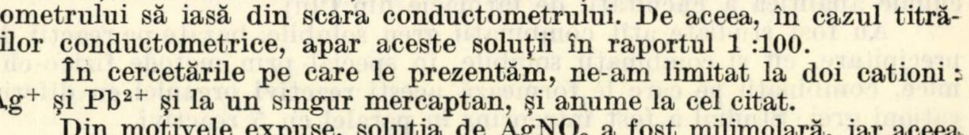
Această schemă corespunde desigur unui metal monovalent. Deci, raportul molecular în acest caz este de o moleculă de reactiv faţă de o moleculă din sarea metalului.

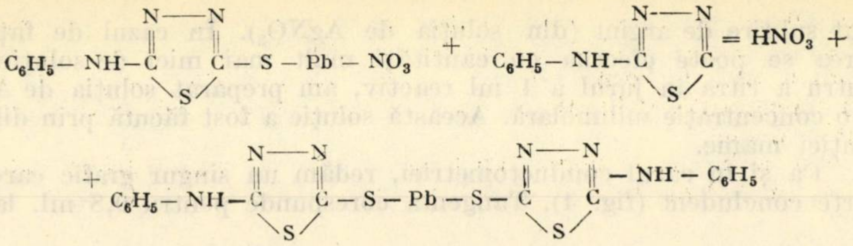
Dintre reactivii cu sulf studiaţi de noi, am ales pentru titrările conductometrice şi potenţiometrice deocamdată numai reactivul : 2-mercapto-5-anilino-1,3,4-tiodiazol. Acesta l-am preparat în soluţie alcoolică de o concentraţie de minimum 70 % alcool, pentru a nu precipita. Solubilitatea maximă a reactivului este de 20 ‰, deci 0,1 N. Deoarece am sintetizat reactivul proaspăt şi l-am purificat, verificînd punctul de topire, am preparat soluţia prin cîntărire exactă la balon cotat. Datorită solubilităţii reduse a acestui reactiv, din care nu am vrut să consumăm cantităţi prea mari (pentru acoperirea electrodului trebuind minimum 125 ml soluţie), am efectuat titrările numai cu reactivul organic, nu şi invers. A trebuit să mai ţinem seama şi de faptul că reactivul fiind în soluţie saturată, titrînd cu cantităţi mari de reactiv, am fi riscat ca acul conductometrului să iasă din scara conductometrului. De aceea, în cazul titrărilor conductometrice, apar aceste soluţii în raportul 1 :100.

În cercetările pe care le prezentăm, ne-am limitat la doi cationi : Ag^{+} şi Pb^{2+} şi la un singur mercaptan, şi anume la cel citat.

Din motivele expuse, soluţia de $AgNO_3$ a fost milimolară, iar aceea a reactivului decimolară. Soluţia de $AgNO_3$ a fost preparată prin cîntărire exactă la balanţa analitică, avînd titrul bine stabilit. Din titrarea conductometrică, a cărei citire este destul de dificilă, datorită interpolărilor (fig. 1) rezultă că s-a titrat cu 1,3 ml în loc de 1,25 ml cît ar fi trebuit să fie prin calcul. Fig. 1 arată că prima ramură a curbei este ascendentă şi perfect colineară, iar după cnic, dreapta rămîne paralelă cu axa absciselor. În decursul titrării se vede cum se intensifică precipitarea mercaptidei albe, care corespunde cu aceeaşi combinaţie obţinută acum cîţiva ani prin metoda gravimetrică rapidă. Se constată că şi în mediul alcoolic disocierea este suficient de mare şi, în urma mobilităţii ionilor, procesul se poate urmări conductometric.

S-au făcut determinări, după cum am mai amintit, cu acelaşi reactiv şi în cazul ionului Pb^{2+}, folosind o soluţie de $Pb(NO_3)_2$ milimolară. Prin metoda conductometrică repetată de cîteva ori s-a reprodus, după cum se vede în fig. 2, obţinerea a două cnicuri care indică deci înlocuirea în trepte a celor doi hidrogeni faţă de un atom de plumb.





Cele două combinaţii au fost verificate şi chimic la raporturile respective. Această titrare a fost efectuată atît în prezenţa a 0,25 ml NaOH 0,1 N, cît şi în absenţa lui, crezînd că poate interveni pentru o disociere mai bună a reactivului care, din cercetările anterioare, ne-a arătat că devine totală cu cît mediul este mai alcalin. Nu putem spune însă că am constatat o

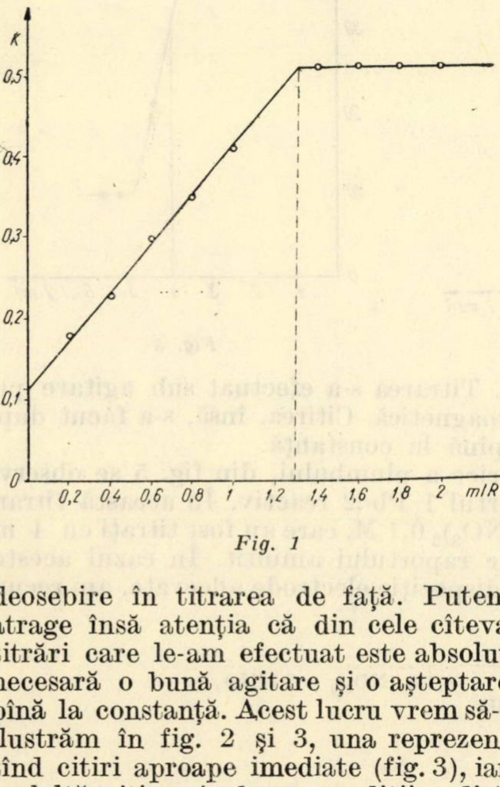


Fig. 1

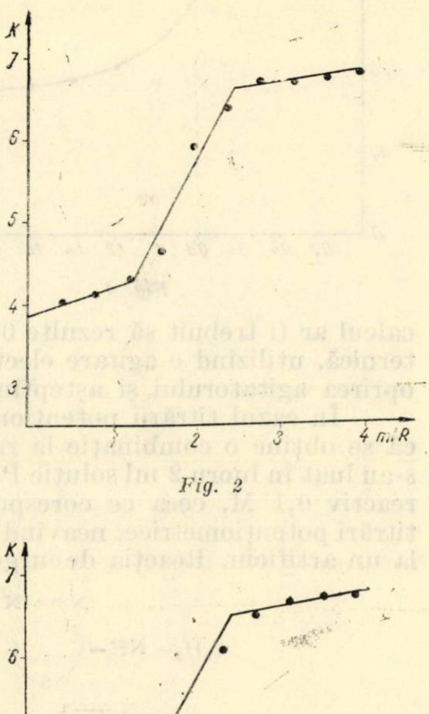


Fig. 2

deosebire în titrarea de faţă. Putem atrage însă atenţia că din cele cîteva titrări care le-am efectuat este absolut necesară o bună agitare şi o aşteptare pînă la constanţă. Acest lucru vrem să-l ilustrăm în fig. 2 şi 3, una reprezentînd citiri aproape imediate (fig. 3), iar cealaltă citirea în bune condiţii, adică aşteptînd pînă la constanţă (fig. 2).

Metoda potenţiometrică. Titrările potenţiometrice le-am efectuat la un titrimetru tip TM 3 Ilmenau, utilizînd electrozii originali de platină şi calomel. Se ştie că această determinare potenţiometrică poate fi efectuată cu electrodul de calomel ca referinţă şi cu electrodul de platină, care se acoperă cu un

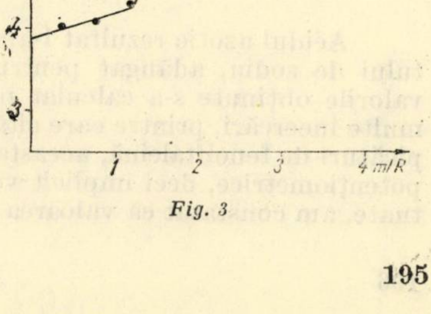


Fig. 3

strat subţire de argint (din soluţia de $AgNO_3$). În cazul de faţă, titrarea se poate efectua cu cantităţi mult mai mici de soluţie însă, pentru a titra în jurul a 1 ml reactiv, am preparat soluţia de $AgNO_3$ de o concentraţie milimolară. Această soluţie a fost făcută prin diluarea soluţiei mame.

Ca şi în cazul conductometriei, redăm un singur grafic care este foarte concludent (fig. 4). Tangenta corespunde pentru 0,8 ml, iar din

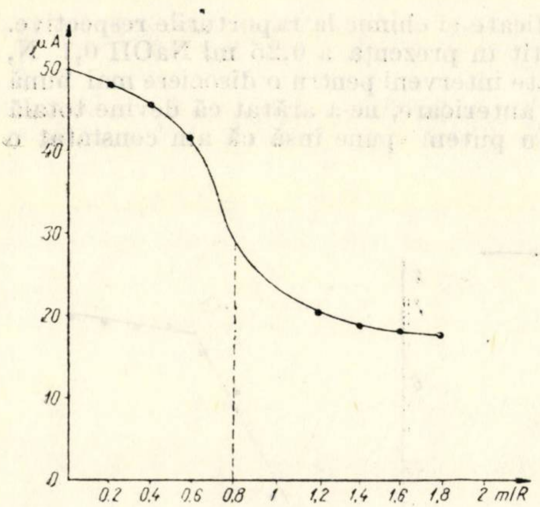


Fig. 4

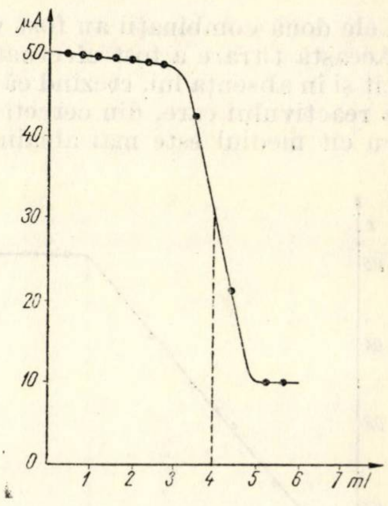
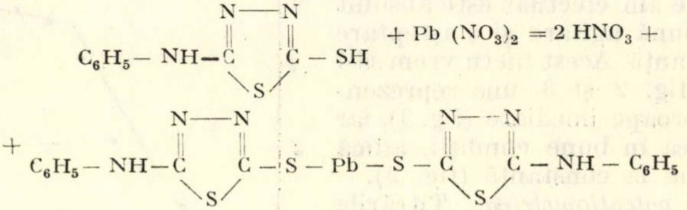


Fig. 5

calcul ar fi trebuit să rezulte 0,77. Titrarea s-a efectuat sub agitare puternică, utilizînd o agitare electromagnetică. Citirea, însă, s-a făcut după oprirea agitatorului şi aşteptînd pînă la constanţă.

În cazul titrării potenţiometrice a plumbului, din fig. 5 se observă că se obţine o combinaţie la raportul 1 Pb :2 reactiv. În această titrare s-au luat în lucru 2 ml soluţie $Pb(NO_3)_2$ 0,1 M, care au fost titraţi cu 4 ml reactiv 0,1 M, ceea ce corespunde raportului amintit. În cazul acestei titrări potenţiometrice, neavînd la dispoziţie electrode adecvate, am recurs la un artificiu. Reacţia decurge



Acidul azotic rezultat l-am titrat cu NaOH 0,1 N în prezenţa acetatului de sodiu, adăugat pentru ca precipitarea să fie cantitativă. Din valorile obţinute s-a calculat plumbul. Desigur că şi aici am făcut mai multe încercări, printre care cităm numai aceea prin care la adaosul unei picături de fenolftaleină, aceasta ne-a indicat virajul corespunzător valorii potenţiometrice, deci implicit verificată şi chimic. La toate titrările efectuate, am constatat că valoarea pH nu se modifică prea mult.

Încercările descrise nu au avut ca scop decît, pe de o parte, să confirme valabilitatea studiilor anterioare, iar pe de alta, pentru a continua cercetări în viitor şi cu ceilalţi reactivi organici şi cu alte metale grele. Metoda de faţă are avantajul de a putea determina raportul de combinare a celor două substanţe, confirmînd lucrările anterioare.

Lucrarea întrezăreşte posibilitatea ca metoda să devină aplicabilă pentru dozarea unor medicamente.

BIBLIOGRAFIE

1. POPPER E., POPA L., PROINOV L., CRĂCIUNEANU R., ROMAN L. – Ersatz des Schwefelwasserstofs in der qualitativen und quantitativen chemischen Analyse durch neu synthetisierte Mercaptane, *Z. analyt. Chem.*, 1961, nr. 3, p. 184.
2. POPPER E., ROMAN L., CRĂCIUNEANU RODICA, FLOREAN EUGENIA – Contribution à la réalisation des nouveaux schémas de séparation dans la chimie analitique, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1963, p. 991.

Articol intrat în redacţie la 17. IV. 1967.

Indicele de clasificare : 547.425 : 544.19

RÉSUMÉ

E. Popper, Iulia Pitea — ETUDE CONDUCTOMÉTRIQUE ET POTENTIOMÉTRIQUE DE LA RÉACTION DES CATIONS DES MÉTAUX LOURDS AVEC 2-MERCAPTO-5-ANILINO-1,3,4-THIODIASOL

On étudie à l'aide de la méthode conductométrique et potentiométrique la réaction entre le réactif 2-mercapto-5-anilino-1,3,4-thiodiasol et les cations d argent et de plomb.

Les titrages effectués démontrent les résultats obtenus antérieurement.

ZUSAMMENFASSUNG

E. Popper, Iulia Pitea — KONDUKTOMETRISCHE UND POTENTIOMETRISCHE UNTERSUCHUNG DER REAKTIONE VON SCHWERMETALLKATIONEN MIT 2-MERKAPTO-5-ANYLIN-1,3,4-THIODIAZOL

Im Aufsatz wird die mit Hilfe des konduktometrischen und potentiometrischen Verfahrens beobachtete Reaktion zwischen dem 2-Merkapto-5-Anylin-1,3,4-Thiodiazol-Reagens und den Silber- und Bleikationen abgehandelt.

Die durchgeführten Titrationen bestätigen die vorher erzielten Ergebnisse.

SUMMARY

E. Popper, Iulia Pitea — CONDUCTOMETRIC AND POTENTIOMETRIC STUDIES OF REACTIONS OF HEAVY METLAS CATIONS WITH 2-MERCAPTO-5-ANILIN-1,3,4-THYODIAZOLE

In the present study the authors investigated with the aid of conductometric and potentiometric methods the reactions between 2-mercapto-5-anilin-1,3,4-thyodiazole and lead and silver cations.

The titrations confirmed the results obtained in previous studies.

РЕЗЮМЕ

Э. Поппер, Юлия Питя — КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКОЕ И ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ МЕЖДУ КАТИОНАМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И 2-МЕРКАПТО-5-АНИЛИНО-1, 3, 4-ТИОДИАЗОЛОМ

Авторы, при помощи кондуктометрического и потенциометрического методов, исследовали реакцию между 2-меркапто-5-анилино-1, 3, 4-тиазолом и катионами серебра и свинца. Осуществленные ими титрования подтвердили полученные ранее результаты.

REFERAT

INTERACŢIUNEA DINTRE MEDICAMENTE ŞI MACROMOLECULE NEIONICE. II, G. Jürgensen Eide, P. Speiser, Acta pharm. sin., 1967, vol. 4, nr. 3, p. 201—210

Lucrarea se ocupă în special cu influenţa substanţelor-tampon şi tăria ionică asupra formării de complex, ca şi cu influenţa tamponului şi a compuşilor complexaţi asupra proprietăţilor reologice ale polivinilpirolidonei (PVP).

S-a cercetat influienţa substanţelor tampon şi a tăriei ionice asupra tendinţei de complexare a acidului p-hidroxibenzoic, acidului p-aminobenzoic, metilparabenului şi anilinei (ca substanţe model) cu PVP. S-a observat o complexare crescută, cu creşterea concentraţiei de fosfat şi a tăriei ionice. Unele substanţe influenţează forma macromoleculară şi interacţiunea dintre macromoleculă şi solvent.

Polivinilpirolidona arată un grad mai înalt de interacţiune cu medicamentele neionice decît cu compuşii ionici. Se poate presupune că şi substanţele-tampon de natură neionică pot fi adsorbite pe PVP, influenţînd natura lor şi extinderea formării de complex cu medicamente. Prezenţa substanţelor tampon — chiar dacă nu sînt adsorbite — poate influenţa interacţiunea dintre medicament şi macromoleculă.

Studierea s-a făcut prin metoda de dializă de echilibru. Concentraţia de PVP a fost de 1—9%, domeniu în care soluţiile sale arată o viscozitate newtoniană ideală. S-au folosit tampoane fosfat şi acetat de tăria ionică 0,2 şi pH mai mic de 7(2,5—6,7). S-a operat după indicaţiile date în prima notă, iar determinările cantitative s-au făcut spectrofotometric în ultraviolet.

La acidul p-hidroxibenzoic, o creştere a concentraţiei tamponului duce la favorizarea formării complexului la concentraţii scăzute de PVP şi, de asemenea, mărirea tăriei ionice. Ar rezulta o adsorbţie a fosfatului pe macromoleculă şi acţionează astfel ca substanţă-contact pentru medicament sau cu un efect de salefiere.

Metilparabenul, din cauza solubilităţii sale reduse în apă, este mai sensibil la efectul de salefiere şi în care tamponul fosfat are o mare influenţă.

Rezultatele experimentărilor au arătat că diferitele tampoane şi săruri neutre pot influenţa interacţiunea dintre medicamente şi macromolecule în măsură diferită, datorită salefierii medicamentului, deshidratării macromoleculei sau formării de complex între tampon şi medicament.

Viscozitatea, solubilitatea şi mărimea macromoleculei pot fi influenţate de către tampoane şi compuşii complexaţi.

I. Popa

FARMACIA
vol. XVI, nr. 4, anul 1968

O nouă metodă de determinare a clordiazepoxidului*

I. GRECU, SILVIA BARBU

Lucrare efectuată la Catedra de chimie anorganică, Facultatea de farmacie, Cluj

Clordiazepoxidul (Librium, Napoton) sau 7-clor-2-metilamino-5-fenil-3-H-1, 4-benzodiazepin-4-oxidul este o pulbere cristalină, galbenă, cu p.t. 137—145° (baza) și 236—236,5° (clorhidratul).

În terapeutica mondială a fost introdus relativ recent, datorită acțiunii sale psihotrop-anxiolitice, deprimantă centrală, anticonvulsivantă și relaxantă musculară.

Se sintetizează la noi de către Fabrica de medicamente „Terapia", sub denumirea de „Napoton", se condiționează și întrebuințează sub formă de drajeuri conținînd 0,010 g substanță activă/drajeu.

În literatura de specialitate sînt descrise puține metode de determinare a clordiazepoxidului. Astfel, Farmacopeea britanică, supliment 1966 (1), determină clordiazepoxidul prin titrare în mediu neapos iar H. Beral, I. Calafeteanu și colab. determină substanța ca atare sau din drajeuri tot în mediu neapos, (cloroform), titrînd bazicitatea substanței cu acid percloric în prezență de roșu de metil ca indicator (2).

Ținînd seama de caracterul bazic al substanței, datorită funcției aminice existente in moleculă, metoda pe care o propunem se bazează pe formarea reineckatului de clordiazepoxid la tratarea clordiazepoxidului, dizolvat în acid clorhidric diluat cu o soluție 1 % de reineckat de amoniu.

Precipitatul obținut, care corespunde formulei

$$[C_{16}H_{14}ClN_3O]\left[Cr\begin{matrix}(NCS)_4\\(NH_3)_2\end{matrix}\right]\cdot H_2O\,,$$

este prelucrat mai departe gravimetric sau colorimetric.

---

* Comunicare prezentată la Consfătuirea de farmacie, Galați, 29—30.IX.1966.

MODUL DE LUCRU

O cantitate exact cîntărită de clordiazepoxid, dizolvată într-o cantitate maximă de acid clorhidric 10% și adusă cu apă distilată la un volum de aproximativ 20—30 ml, se tratează cu un exces de soluție de sare Reinecke 1%, recent preparată și filtrată (aproximativ 50 ml). Precipitatul format se menține la rece (gheață) jumătate pînă la o oră, după care se filtrează printr-un creuzet filtrant de sticlă G_4. Aducerea precipitatului în creuzet se face cu filtratul, apoi cu o soluție apoasă răcită de sare Reinecke 1 : 3, din cea folosită la precipitare și, final, cu 2—3 ml apă distilată răcită. Se usucă în etuvă la 105° pînă la greutate constantă.

Factorul de transformare $f = 0{,}470\,40$ $\log f = \bar{1}{,}672\,47$.

Cîteva din rezultatele obținute sînt trecute în tabelul I.

Tabelul I

Nr. crt.	Napoton cîntărit (g)	Reineckat de napoton cîntărit (g)	Napoton găsit		Eroare față de $\bar{x}$ (g)	Rezultatul calculului statistic matematic
			g	%		
1	0,121 142	0,257 03	0,120 95	99,61	−0,03	$\overline{X} = 99{,}64\%$
2	0,122 60	0,259 06	0,121 86	99,39	−0,25	$S\overline{X} = \pm 0{,}186$
3	0,128 47	0,272 24	0,128 30	99,86	+0,22	
4	1,133 53	0,282 78	0,133 08	99,66	+0,02	
5	0,142 80	0,294 94	0,141 98	99,42	−0,22	$S\bar{x} = \pm 0{,}055$
6	0,152 81	0,323 18	0,152 05	99,50	−0,14	
7	0,156 35	0,331 90	0,156 12	99,85	+0,21	$\alpha = 0{,}95$
8	0,162 70	0,345 51	0,162 43	99,83	+0,19	
9	0,172 50	0,363 80	0,171 12	99,77	+0,13	$t\alpha = 2{,}20$
10	0,184 55	0,391 70	0,184 26	99,84	+0,20	
11	0,185 60	0,393 10	0,184 92	99,63	−0,01	$A = 99{,}64 \pm 0{,}12\%$
12	0,195 42	0,412 69	0,194 12	99,33	−0,31	

La determinarea colorimetrică a clordiazepoxidului, precipitarea, filtrarea și spălarea precipitatului se face în același mod, după care se dizolvă precipitatul în acetonă și se aduce cantitativ cu acetonă într-un balon cotat de 100 ml. Din soluția obținută se măsoară într-o biuretă 10 ml, care se aduc într-un balon cotat de 25 ml și se completează la semn cu acetonă.

Conținutul de clordiazepoxid se stabilește în raport cu curba etalon de extincție întocmită, după cum urmează: 0,200 g reineckat de Napoton se dizolvă cu acetonă într-un balon cotat de 100 ml. Din această soluție s-a măsurat cu o biuretă într-un balon cotat de 25 ml 1, 2, 3, 4, 5, ... ml și s-a completat la semn cu acetonă. Citirea extincțiilor a fost efectuată la 530 λ, filtrul S_{53} și cuva de 1 cm folosind acetona ca martor. Aparatul folosit la determinare a fost un fotometru Pulfrich-Zeiss.

Valorile extincțiilor sînt trecute în fig. 1, din care rezultă că metoda permite determinarea colorimetrică a Napotonului în cantități cuprinse între 0,25 și 2,00 mg/ml.

Variaţia extincţiei în funcţie de filtru este dată în fig. 2, iar variaţia culorii în funcţie de pH şi timp în fig. 3, respectiv 4.

Cîteva din rezultatele obţinute la determinarea Napotonului ca atare sînt trecute în Tabelul II.

În cazul determinării clordiazepoxidului din drajeuri, se lucrează în acelaşi mod cu menţiunea că după dizolvarea substanţei în acid

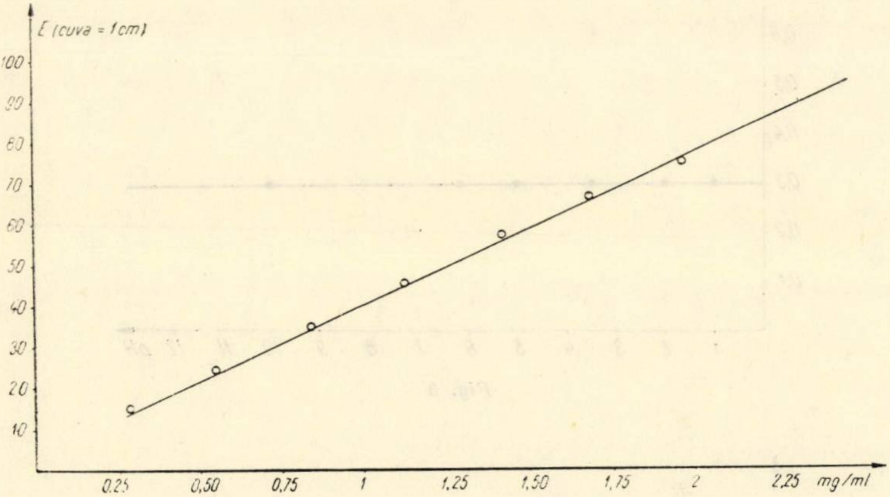


Fig. 1

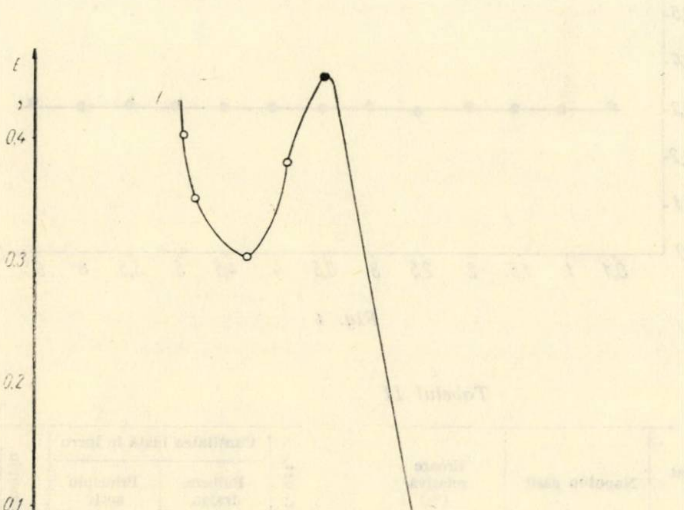


Fig. 2

clorhidric 10%, soluţia se filtrează cantitativ spălînd bine filtrul cu apă distilată. Cîteva din rezultatele obţinute la determinarea Napotonului din drajeuri sînt trecute în tabelul III.

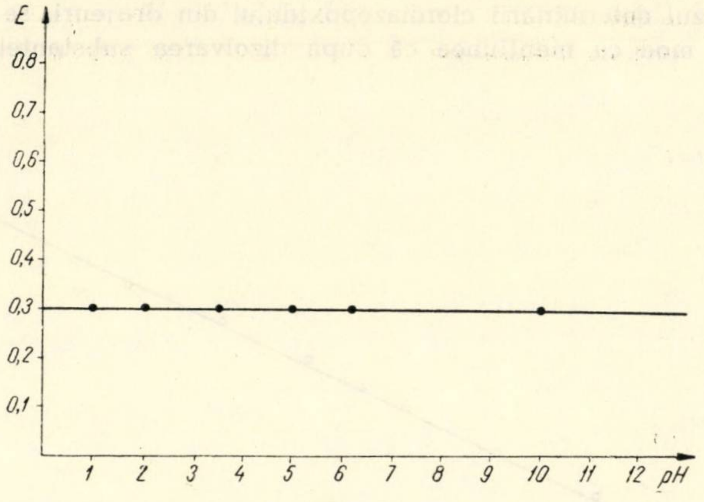


Fig. 3

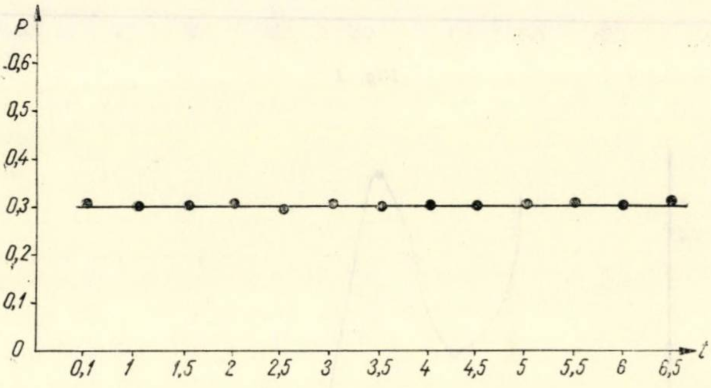


Fig. 4

Tabelul II

Nr. crt.	Napoton luat în lucru	Napoton găsit	Eroare relativă (%)
1	0,134 59	0,136 45	+1,39
2	0,075 05	0,075 63	+0,78
3	0,098 25	0,097 10	−1,17
4	0,125 61	0,123 85	−1,40
5	0,130 85	0,129 45	−1,07
6	0,116 20	0,115 99	−0,14

Tabelul III

Nr. crt.	Cantitatea luată în lucru		Principiu activ găsit (g)	Eroare relativă (%)
	Pulbere drajeu (g)	Principiu activ (g)		
1	0,846 65	0,042 99	0,042 25	−1,04
2	0,985 80	0,050 05	0,049 80	−0,5
3	0,895 90	0,045 49	0,044 45	−2,31
4	0,103 04	0,052 26	0,051 20	−2,02
5	0,856 04	0,0434 69	0,042 68	−1,82
6	0,928 32	0,471 30	0,046 42	−1,53

BIBLIOGRAFIE

1. *** — Farmacopeea britanică (supliment), 1966.
2. BERAL H., CALAFFTEANU I., DUMITRESCU E., GRINȚESCU PAULA — *Rev. chimie*, 1965, vol. 16, p. 169.
3. BÄUMLER J., RIPPSTEIN S. — *Helv. chim. Acta*, 1961, vol. 44, p. 2 208.

Articol intrat în redacție la 25.V.1967.

Indicele de clasificare : 615.782.

RÉSUMÉ

I. Grecou, Silvia Barbu — UNE NOUVELLE MÉTHODE DE DÉTERMINATION DU CHLORDIAZÉPOXIDE

On a élaboré une nouvelle méthode de détermination du chlordiazépoxide. Elle est fondée sur la formation du reineckate de chlordiazépoxide lors du traitement de la substance dissoute en acide chlorhydrique à 10% avec une solution de reineckate d'ammonium à 1%.

Le précipité obtenu est ensuite soumis au traitement gravimétrique et pesé tel quel. Il est amené au préalable à un poids constant par séchage à l'étuve à 105° ou bien il est détérminé par photocolorimétrie après dissolution en acétone.

L'erreur lors de la détermination gravimétrique est au-dessous de 1% tandis que celle de la détermination photocolorimétrique est ± 1,4% dans le cas de la substance pure.

Les méthodes proposées sont rapides et utilisent des réactifs accessibles à tout loboratoire. Elles sont suffisamment exactes et peuvent être appliquées aussi á la détermination du chlordiazépoxide contenu dans des formes pharmaceutiques (Napoton dragées).

ZUSAMMENFASSUNG

I. Grecu, Silvia Barbu — NEUES VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG VON CHLORDIAZEPOXYD

Verff. entwickelten ein neues Verfahren zur Bestimmung von Chlordiazepoxyd. Dieses beruht auf der Bildung von Chlordiazepoxydreineckat bei Versetzung des in 10%iger Lösung von Ammoniumreineckart.

Der sic ergebende Niederschlag wird weiter gravimetrisch bearbeitet und als solcher abgewogen. Vorher wird er durch Trocknen im Brutofen bei 105° oder fotokolorimetrisch nach Lösung in Azeton auf ein beständiges Gewicht gebracht.

Die Fehlergrenze liegt bei gravimetrischer Bestimmunq unter 1 und beträgt bei der photokolorimetrischen ± 1,4% im Falle eines reinen Stoffes.

Die vorgeschlagenen Verfahren sind rasch durchzuführen und erfordern in jedem Labor vorhandene Reagenzien. Sie sind ziemlich empfindlich und können auch bei der Bestimmung von Chlordiazepoxyd in pharmazeutischen Formen (Napoton-Dragées) angewendet werden.

SUMMARY

I. Grecu, Silvia Barbu — A NEW METHOD FOR THE DETERMINATION OF CHLORDIAZOEPOXYDE

A new method was established for the determination of chlordiazoepoxyde. This is based on the formation of the reineckate of chlordiazoepoxyde on treatment of the substance solved in 10% chlorhydric acid with a 1% solution of ammonium reineckate.

The precipitate is further processed by gravimetry and weighed as such after being brought at constant weight by drying in an oven at 105° C or by photocolorimetry after solving in acetone.

Error by gravimetry determination is less than 1% and by photocolorimetry of ± 1,4% in the case of the purified substance.

The methods suggested are rapid and make use of reagents readily available in all laboratories. They are sufficiently precise and may be applied in the determination of chlordiazoepoxyde of pharmaceutical forms (pills of „Napoton").

РЕЗЮМЕ

И. Греку, Сильвия Барбу — НОВЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРДИАЗЕПОКСИДА

Авторы разработали новый метод определения хлордиазепоксида. Метод основан на образовании ренieката хлордиазепоксида при обработке разведенного в 10 %-й соляной кислоте препарата 1 %-раствором ренieката аммония.

Полученный преципитат подвергается затем весовому анализу и взвешивается. Предварительно он доводится до постоянного веса путем высушивания в термостате при 105° или же исследуется фотоколориметрическим методом после разведения в ацетоне.

Погрешности при весовом анализе ниже 1 %, а при фотоколориметрическом определении — находятся ± 1,4 % в случае чистого препарата.

Преимуществами предлагаемых авторами методов является их быстрота и применение реактивов, доступных для любой лаборатории. Эти методы достаточно точны и могут быть применены также и для определения содержания хлордиазепоксида в аптечных формах (драже ,,Напотон'').

FARMACIA
vol. XVI, nr. 4, anul 1968

Pulberi medicamentoase precondiționate, pentru suspensii orale *ex tempore*

E. PUȘCARU, I. BĂDEȘCU, PAULINA GRINȚESCU, MARIA STOIANOVICI

Lucrare efectuată la Catedra de tehnică farmaceutică, I.M.F. București

Pulberile medicamentoase precondiționate destinate obținerii ex *tempore* a suspensiilor de uz oral constituie o formă farmaceutică deosebit de actuală. De altfel, ediția a XVII-a (1965) a Farmacopeei S.U.A. prevede ca oficinală o asociere de tetracicline în acest scop, fără detalii de preparare.

În țara noastră se semnalează, tot în anul 1965, o lucrare pe această temă, comunicată la A IV-a Sesiune științifică a Institutului de cercetări chimico-farmaceutice.

Se știe, din practica farmaceutică, că obținerea unor suspensii stabile în timpul prevăzut pentru administrare constituie o problemă dificilă pentru farmacistul de oficină, deoarece, pe lîngă pulverizarea extrem de fină a substanțelor medicamentoase, se impune și alegerea unui agent de suspensie cît mai potrivit spre a asigura omogenizarea preparatului prin simplă agitare, asigurîndu-se astfel întîrzierea sedimentării substanței în vehiculul respectiv.

De aceea, una din cele mai importante condiții de calitate a acestei forme farmaceutice o constituie omogenizarea rapidă a suspensiei.

Conform relației stabilită de Stokes, viteza de sedimentare a particulelor este condiționată de diametrul acestora, de vîscozitatea mediului și de diferența de densitate dintre lichid și substanța suspendată.

Un element de prim ordin în stabilitatea suspensiilor îl constituie natura agentului de suspensie și cantitatea necesară din acest agent, stabilite experimental. Proporția în care se adaugă agentul de suspensie este în funcție de cantitatea substanței medicamentoase prescrise și de volumul fazei lichide.

Agentul de suspensie ales trebuie să îndeplinească următoarele condiții :

— să nu adsoarbă substanța activă cedînd-o greu *in vivo* ;

— să nu înlesnească formarea de sedimente greu de adus în suspensie chiar prin agitare puternică ;

— să împiedice formarea de conglomerate care ar duce la instabilitatea suspensiei ;

— să nu reacţioneze cu substanţele medicamentoase.

În această lucrare am pornit de la necesitatea obţinerii unor pulberi precondiţionate conţinînd ftalilsulfatiazol, tetraciclină şi clorchinaldol, destinate medicaţiei infantile, care să poată fi fabricate industrial şi ulterior să poată fi folosite în farmacii pentru obţinerea imediată de suspensii stabile.

Aceste trei substanţe medicamentoase posedă acţiunea terapeutică remarcabilă într-o serie de boli infecţioase, atît la adulţi, cît şi la copii.

Astfel, *ftalilsulfatiazolul* este utilizat cu succes în toxiinfecţii alimentare cu germeni sensibili, în enterocolite acute, dizenterie microbiană cu germeni sensibili, colită ulceroasă, infecţii cu bacili coli etc.

Clorchinaldolul (5, 7, diclor-8-hidroxichinaldin) face parte din grupul derivaţilor halogenaţi ai oxichinoleinei, avînd acţiune antibacteriană faţă de stafilococi, streptococi şi enterococi, ca şi faţă de alte tulpini microbiene rezistente la antibiotice. Faţă de antibiotice, prezintă avantajul că nu distruge flora intestinală saprofită şi nu creează rezistenţă microbiană, avînd totodată şi acţiune fungistatică şi fungicidă.

Tetraciclina este indicată în infecţii cu stafilococi penicilino- şi streptomicinorezistenţi, dizenterie bacilară, unele paratifoide rezistente la cloramfenicol, infecţii hepatobiliare, infecţii intestinale cu salmonele, colibacili etc., toxicitatea acestui antibiotic fiind mai mică decît a aureociclinei şi teramicinei.

Substanţele medicamentoase folosite de noi la prepararea acestor pulberi precondiţionate se fabrică în ţara noastră şi au fost controlate în prealabil prin procedee fizico-chimice prevăzute de farmacopee şi fişe tehnice.

În vederea stabilirii agentului de suspensie cel mai potrivit faţă de fiecare din substanţele active, precum şi a cantităţii necesare din fiecare agent, am trecut la experimentarea următorilor agenţi de suspensie : alcool polivinilic, metilceluloză şi carboximetilceluloză sodică, asociindu-i succesiv cu componentele fiecărei formule.

Pentru obţinerea suspensiei corespunzătoare fiecărei formule am adăugat în mici porţiuni peste amestecul de pulberi cantitatea de apă distilată necesară preparării a 100 ml suspensie.

Din experimentări a rezultat că dintre agenţii de suspensie folosiţi, carboximetilceluloza sodică a dat cele mai bune rezultate atît în privinţa omogenităţii suspensiei, cît şi a stabilităţii în timp. Suspensiile astfel preparate prezintă un aspect omogen şi îşi menţin stabilitatea în timp peste 10 zile. După această perioadă, substanţa activă este menţinută în suspensie în proporţie de aproximativ 90%, iar prin uşoară agitare se restabileşte omogenitatea iniţială chiar şi la 15 zile.

Carboximetilceluloza sodică pe care am utilizat-o ca agent de suspensie face parte din grupul celor cu grad de polimerizare mediu (100—600) ; acesta este de altfel tipul cel mai frecvent utilizat, înscris în majoritatea farmacopeelor.

Suspensiile preparate de noi cu ajutorul carboximetilcelulozei au un pH apropiat de neutralitate, ceea ce demonstrează compatibilitatea acesteia cu substanţele active asociate. Aceeaşi compatibilitate am constatat-o de altfel şi la ceilalţi agenţi de suspensie.

Printre principalele proprietăți ale carboximeticelulozei sînt de reținut efectul de menținere în suspensie a unor substanțe greu solubile, precum și efectul de emulsionare.

Carboximetilceluloza poate fi folosită cu bune rezultate și la prepararea gelurilor, cît și la prepararea comprimatelor la care urmărim o dezagregare mai rapidă.

În geluri pot fi încorporate diferite substanțe medicamentoase și sub această formă se pot folosi chiar la tratamente îndelungate, neavînd caracter iritant pentru piele și mucoase.

După numeroase experimentări, am stabilit următoarele formule:

I. Ftalilsulfatiazol	5 g
Carboximetilceluloză sodică	1 g
Saccharină comprimate 2 x	0,05 g
Vanilină cristalizată	0,05 g
Nipagin + nipasol	0,20 g
II. Clorchinaldol	3 g
Carboximetilceluloză sodică	1,5 g
Saccharină, comprimate 2 x	0,05 g
Vanilină cristalizată	0,05 g
Nipagin + nipasol	0,20 g
III. Tetraciclină	5 g
Carboximetilceluloză sodică	1,5 g
Saccharină, comprimate 2x	0,05 g
Vanilină cristalizată	0,05 g
Nipagin + nipasol	0,20 g

La prepararea fiecărei formule am efectuat o pulverizare foarte fină a componentelor, prin mijloace mecanice adecvate, în scopul obținerii unui amestec cît mai omogen. Considerăm că atunci cînd se prepară cantități mai mari, în condiții de laborator și industriale, este necesară pulverizarea cu aparatură acționată electric și trecerea amestecului rezultat prin site de nylon sau din oțel inoxidabil.

Totodată, deoarece substanțele medicamentoase prevăzute în aceste formule sînt fotosensibile, apreciem că este necesară conservarea pulberilor precondiționate în flacoane colorate și livrarea lor ca atare în rețeaua farmaceutică.

CARACTERE ORGANOLEPTICE

Preparatul din formula I se prezintă ca o pulbere fină, cu aspect omogen, albă, fără miros, cu gust dulce, aromat.

Preparatul din formula II se prezintă ca o pulbere fină, cu aspect omogen, de culoare gălbuie, fără miros, cu gust dulce aromat.

Preparatul din formula III se prezintă ca o pulbere fină, cu aspect omogen, de culoare galbenă, fără miros, cu gust dulceag-amărui, aromat.

DETERMINĂRI CANTITATIVE

Pentru determinarea cantitativă a *ftalilsulfatiazolului* din formula I au fost experimentate o serie de metode analitice, stabilindu-se următoarele date: metoda argentometrică și metoda bromometrică nu

duc la rezultate reproductibile, datorită carboximetilcelulozei sodice, iar metodele fotometrice şi spectrofotometrice dau erori mai mari în cazul amestecurilor.

Pentru aceste motive, am experimentat şi aplicat în final o metodă de dozare a ftalilsulfatiazolului în mediu neapos.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi necesari : soluţie de metoxid de sodiu 0,1 N, dimetilformamidă, soluţie indicator albastru timol 0,5% N în alcool metilic.

Tehnica de lucru : 0,5 g pulbere din amestec se dizolvă în 30 ml dimetilformamidă (R) neutralizată şi se titrează cu metoxid de sodiu pînă la coloraţie albastră, în prezenţa indicatorului.

1 ml metoxid de sodiu corespunde la 0,020 17 ftalilsulfatiazol.

Rezultatele sînt înscrise în tabelul I.

La determinarea cantitativă a clorchinaldolului, datele din literatură dînd mai puţine indicaţii, s-a încercat o mineralizare urmată de o dozare gravimetrică a clorului sub formă de clorură de argint. Acest procedeu necesită însă aparatură specială şi operaţii multiple, care măresc durata determinării.

Metodele fotometrice nu sînt potrivite nici în cazul de faţă, ele fiind utile doar în cazul determinării cantităţilor mici de substanţe active.

Solubilitatea redusă a *clorchinaldolului* în apă ne-a condus la experimentarea unor procedee de dozare în mediu neapos.

În acest scop, s-a experimentat dozarea directă în piridină, stabilindu-se condiţiile de lucru pentru amestecul de analizat.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi necesari : albastru timol 0,04% în alcool metilic, piridină anhidră, metoxid de sodiu soluţie 0,1 N, etalonată pe acid benzoic.

Tehnica de lucru : 0,30 g pulbere se cîntăreşte cu precizie la balanţa analitică într-un balon de 100 ml cu dop rodat şi se dizolvă în 30 ml piridină neutralizată în prealabil la albastru timol cu soluţia

Tabelul I

Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită (g)	Eroare % (g)
0,417 0	0,416 8	−0,04
0,453 6	0,453 3	−0,055
0,421 5	0,421 7	+0,047
0,432 3	0,432 2	−0,023
0,427 5	0,427 6	−0,024

Tabelul II

Cantitatea luată în lucru (g)	Cantitatea găsită (g)	Eroare % (g)
0,200 2	0,199 9	−0,15
0,198 7	0,198 3	−0,20
0,201 3	0,199 9	−0,69
0,199 3	0,198 3	−0,50
0,199 0	0,198 3	−0,35

de metoxid de sodiu. În continuare, se titrează cu metoxid de sodiu pînă la schimbarea coloraţiei de la galben la verde.

1 ml metoxid de sodiu 0,1 N corespunde la 0,022 8 g clorchinaldol.

Rezultatele sînt înscrise în tabelul II.

Metoda de dozare directă în mediu neapos a clorchinaldolului este deci o metodă reproductibilă, uşor de executat şi necesită reactivi uzuali de laborator.

Pentru dozarea *tetraciclinei,* literatura de specialitate prevede procedee de dozare microbiologice şi fizico-chimice.

Metodele microbiologice înscrise în unele farmacopee variază, datorită germenilor test folosiți, cît și condițiilor de lucru specifice, aprecierea cantitativă fiind făcută în limite mai largi decît în cazul metodelor fizico-chimice.

Dintre metodele fizico-chimice experimentate de noi, am găsit că cea mai potrivită pentru determinarea cantitativă a tetraciclinei din amestec este de asemenea o metodă de dozare în mediu neapos, care poate fi aplicată după separarea prealabilă a tetraciclinei de carboximetilceluloza sodică.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Reactivi necesari : alcool metilic, acid acetic (R), acid percloric (R), cristal violet indicator.

Tehnica de lucru : într-un pahar Berzelius de 50 ml se cîntărește cu precizie la balanța analitică 0,50 g pulbere, se adaugă 15 ml alcool metilic și se agită bine. După sedimentare, se filtrează printr-un filtru, de asemenea umectat cu alcool metilic.

Se repetă operația cu cîte 10, 10, 5, 5, 5 ml alcool metilic. Soluțiile metabolice reunite într-un balon de 100 ml cu dop rodat se distilă reziduul se dizolvă în 30 ml acid acetic (R) și se titrează încet, sub continuă agitare, cu acid percloric, pînă la schimbarea colorației din violet în verde, virajul producîndu-se în prezența indicatorului cristal violet.

1 ml acid percloric 0,1 N corespunde la 0,044 443 g tetraciclină anhidră.

Rezultatele sînt înscrise în tabelul III.

Așa cum am arătat mai înainte, prepararea *ex tempore* în farmacie a suspensiilor medicamentoase din pulberi precondiționate prezintă un deosebit interes practic și terapeutic.

Tabel ul III

Tetraciclină anhidră teoretic (%)	Cantitatea găsită (%)	Eroare % (g)
59,17	58,66	−0,51
59,17	59,47	+0,30
59,17	59,30	+0,15
59,17	59,61	+0,44
59,17	58,72	−0,45

Actualmente, în medicația infantilă se recurge deseori la administrarea unor substanțe medicamentoase sub formă de comprimate fragmentate sau pulverizate și încorporate în ceai sau lapte, neasigurîndu-se în acest fel o repartiție corectă a dozei și neputîndu-se evita gustul uneori neplăcut.

Aceste inconveniente pot fi înlăturate prin utilizarea suspensiilor experimentate de noi ; pe lîngă o bună stabilitate în timp, aceste suspensii pot fi administrate ușor la sugari și copii, au un gust plăcut și se asigură de asemenea un dozaj corespunzător în tot cursul administrării.

POSOLOGIE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

I. Suspensia cu ftalilsulfatiazol 5% se va administra la sugari în doze de 0,12—0,15 g/kilocorp/zi, iar la copii între 3 și 15 ani, 3 g/zi.

Suspensia conține 0,25 g ftalilsulfatiazol/linguriță și se administrează conform prescripției.

II. Suspensia cu clorchinaldol 3% se administrează la sugari în doze de 10 mg/kilocorp/zi, iar la copii între 3 și 15 ani pînă la 1 g/zi.

Suspensia conţine 0,15 g substanţă activă/linguriţă şi se administrează conform indicaţiei.

III. Suspensia cu tetraciclină 5% se administrează la sugari şi copii în doze cuprinse între 12,5 şi 50 mg/kilocorp/zi. O linguriţă corespunde la 0,25 g tetraciclină. Cunoscută fiind lipsa de toxicitate a acestei substanţe, doza de administrat poate fi eventual mărită.

CONCLUZII

Din datele experimentale prezentate în această lucrare rezultă că pulberile medicamentoase precondiţionate, destinate preparării *ex tempore* a suspensiilor în farmacie, constituie o formă farmaceutică uşor realizabilă de către industria de medicamente, datorită şi faptului că substanţele active se fabrică în ţara noastră. Preparatele ar putea prezenta interes şi pentru export.

Pentru determinarea cantitativă a substanţelor active din amestecuri, urmărind stabilirea unui procedeu analitic de control al fiecărui produs finit în laboratorul fabricii, s-a efectuat un larg studiu critic experimental asupra metodelor prevăzute în diverse farmacopee, reviste de specialitate şi fişe tehnice, precizîndu-se metodele cele mai indicate pentru determinarea cantitativă rapidă şi precisă a substanţelor medicamentoase din fiecare pulbere precondiţionată.

Substanţele active folosite de noi au în doze terapeutice o toxicitate foarte redusă, iar forma farmaceutică cea mai indicată pentru administrare la sugari şi copii o constituie suspensia.

Folosind aceste pulberi precondiţionate, divizate în flacoane colorate de anumită capacitate, livrabile ca atare farmaciilor, se pot obţine uşor suspensiile respective, realizîndu-se astfel forme stabile, în minimum de timp, prin simplă amestecare şi agitare cu vehiculul apos.

BIBLIOGRAFIE

BLAGOVIDOVA I. A., TENTOVA A. I. — *Apt. Delo*, 1961, nr. 6.

DORIN LUDMILA, IONESCU MIOARA, PILEA V. — Sesiunea a IV-a de comunicări ştiinţifice a I.C.C.F. (IV), 1965.

GRINŢESCU P., CALAFETEANU I., DEMETRESCU EL. — *Pharma. Zbl.*, 1966, vol. 105, nr. 3, p. 141.

IONESCU-STOIAN P., SAVOPOL E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 6.

MUHLARD W. — *Chimie et Industrie*, 1959, nr. 6.

ORMISTON G. — *Practitioner*, 1965, vol. 194, nr. 1 161, p. 331.

POLDERMAN I. — *Boll. Chim.-Farm.*, 1962, nr. 2.

RENAULT J., GILBERT-GIRAUD J. — *Ann. pharm. franç.*, 1965, nr. 23.

TENŢOVA A. I. — *Apt. Delo*, 1962, nr. 4.

WILSON CH., GISVOLD OLE — Textbook of. Org. Med. and. Pharmaceutical Chemistry, ediţia a 3-a, Philadelphia, 1956.

* * * — Ph Nordica, Ed. Danica, 1963, vol. II.

* * * — U.S.P. XVII, 1965.

Indicele de clasificare : 615—012.3

RÉSUMÉ

E. Puşcaru, I. Bădesco, Paulina Grinţesco, Maria Stoianovici — POUDRES MÉDICAMENTEUSES PRÉCONDITIONNÉES POUR SUSPENSIONS PERORALES EXTEMPORANÉES

A la suite des recherches et des expérimentations de laboratoire on a obtenu trois produits pharmaceutiques sous forme de poudres préconditionnées. Ces produits peuvent aussi être réalisés par l'industrie des médicaments, permettant la préparation immédiate en pharmacie ou en clinique de certaines suspensions pour administration par voie buccale chez les nourrissons et les enfants.

Les produits contiennent en tant que substances actives phtalylsulphathiasol, chlorquinaldol et tétracycline ; la carboxyméthylcellulose sodique s'est avérée l'agent de suspension le plus adéquat.

On a élaboré pour chaque produit le procédé de dosage chimique rapide, en milieu non aqueux, de la substance active ; les procédés sont reproductibles et exacts.

ZUSAMMENFASSUNG

E. Puşcaru, I. Bădescu, Paulina Grinţescu, Maria Stoianovici — PRÄKONDITIONIERTE ARZNEIMITTELPULVER FÜR EX TEMPORE ANZUFERTIGENDE PERORALE SUSPENSIONEN

Nach Forschungen und Laborversuchen erhielten Verff. drei pharmazeutische Erzeugnisse in Form von präkonditionierten Pulvern. Diese könnten auch vor der Arzneimittelindustrie hergestellt werden, wodurch die Möglichkeit gegeben wäre, in der Apotheke oder Klinik sofort Suspensionen für orale Darreichung an Säuglinge und Kinder anzufertigen.

Die Erzeugnisse enthalten als Wirkstoffe Phtalylsulfathiazol, Chlorchialdol und Tetrazyklin, und als geeignetstes Suspensionsmittel erwies sich Karboxymethylzellulosenatrium.

Bei jedem einzelnen Erzeugnis wurde das rascheste chemische Dosierungsverfahren des Wirkstoffes in nichtwasserigem Medium erarbeitet ; diese Verfahren sind wiederholbar und genau.

SUMMARY

E. Puşcaru, I. Bădescu, Paulina Grinţescu, Maria Stoianovici — PRECONDITIONED EXTMPORE DRUG-POWDER ORAL SUSPENSIONIS

Following experimental laboratory studies, three pharmaceutical preparations were obtained under form of preconditioned powders. These can also de obtained by the drug industry thus allowing for ex *tempore* preparation, either in pharmaceutical units or in clinical departments, of suspensions for oral administration in infants or in children.

The preparations contain as active substances phtalyl-sulphathiazole, chlorquinaldol and tetracycline and the most appropiate suspension agent was proved to be the sodium carboxy-methylcellulose. The dosage procedure was established for each preparation. The dosage of the active substance is carried out in non-aqueous media by a rapid chemical method.

The procedure is exact and easily reproductible.

РЕЗЮМЕ

Э. Пушкару, И. Бэдеску, Паулина Гринцеску, Мария Стоянович — ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАННЫЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОРОШКИ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ex tempore ВЗВЕСЕЙ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

В результате проведенных авторами исследований и лабораторных опытов были получены 3 фармацевтических препарата в форме прекондиционированных порошков. Эти порошки могут быть получены также и на предприятиях фармацевтической промышленности, что создает возможность немедленного приготовления в аптеках или клиниках различных взвесей для перорального введения грудным детям большего возраста.

В качестве действующего начала эти препараты содержат фталилсульфатиазол, хлорхинадол и тетрациклин, а наилучшим веществом для получения взвесей является натриевая карбоксиметилцеллюлоза.

Для каждого препарата авторы разработали метод быстрого химического определения действующего начала в безводной среде. Эти методы легко воспроизводимы и точны.

REFERAT

UTILIZAREA CICLAMATULUI DE SODIU ÎN FARMACIE, J. Urban, K. Planicka, Čsl. Farm., 1967, nr. 1, p. 48—53.

Ciclamatul de sodiu este un agent de îndulcire foarte utilizat în industria alimentară și în farmacie, în țările din occident, prezentînd avantaje față de zaharină : este stabil în soluție apoasă la variații de pH cuprinse între 2 și 10. O soluție de 0.121 % ciclamat de sodiu și 0,0121 % zaharină este la fel de dulce ca o soluție 10 % zahăr ; prezența ciclamatului elimină senzația specifică lăsată în gură de către zaharină. Capacitatea de îndulcire relativă, în comparație cu alte substanțe din farmacie : zahăr 1, ciclamat de sodiu sau de calciu 30 ; acid ciclamic 27 ; lactoză 0,3 ; fructoză 1,3; glucoză 0,5; sorbitol 0,5; glicerină 0,5. Echivalența capacității de îndulcire : zahăr 50 g ; ciclamat de sodiu sau calciu 1,2 g ; zaharină 0,12 g; dulcină (p-fenetolcarbamid) 0,20 g.

Este folosit ca îndulcitor necalorific în dietetică, ca atare în comprimate specializate sub diferite denumiri, (Sucaryl, Nectaryl, Sweeta, Satomin, Sucrosa, Assugrin, Ibiosuc etc.), fie sub formă de sirop preparat după diferite formule, dintre care se pretează, pentru a înlocui siropul simplu, următoarea formulă :

Carboximetilceluloză sodică	35 g
Ciclamat de sodiu sau calciu	5 g
Zaharină de sodiu (sau calciu)	0,5 g
Acid benzoic	1 g
Sorbitol	50 g
Apă	908,5 g

Se recomandă în compoziția tabletelor de supt, pentru care se dă următoarea formulă :

Substanță medicamentoasă	24,7 g
Acid ciclamic	22,2 g
Zaharină sodică	6 g
Pulbere de gumă arabică	2,7 g
Bicarbonat de sodiu	10,4 g
Polietilenglicol 6 000	2,7 g
Apă	10,0 g

Referatul se încheie cu o listă a caselor producătoare și o bibliografie bogată.

59 date bibliografice.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 4, anul 1968

Contribuţii la studiul izolării ammajinei din fructele de *Ammi majus* L. aclimatizată în Republica Socialistă România

ELENA TARPO, O. CONTZ, MARCELA GHEORGHIU

Cercetările întreprinse de noi în ultimii ani asupra fructelor speciei *Ammi majus* L. aclimatizată la Staţiunea de plante medicinale Domneşti a I.C.S.M.C.F. ne-au permis să identificăm mai multe furanocumarine (izopimpinelina, xantotoxina, bergaptenul şi ammajina (1, 2, 3, 4). De asemenea, aceste studii ne-au condus la stabilirea unor metode pentru izolarea din aceste fructe a izopimpinelinei (2), xantotoxinei şi bergaptenului (1).

În continuarea acestor cercetări, prezentăm în lucrarea de faţă rezultatele obţinute de noi privind stabilirea unei metode pentru izolarea ammajinei.

Ammajina este glicozidul marmesinei (5).

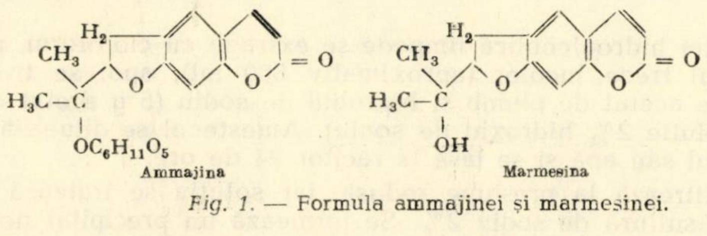


Fig. 1. — Formula ammajinei şi marmesinei.

Prezenţa ammajinei în *Ammi majus* L. a fost semnalată încă din 1931 (6), dar abia în anul 1958 a fost izolată în stare cristalizată de Starkowsky (7).

În literatura de specialitate sînt indicate numai 3 procedee pentru izolarea ammajinei (7, 8, 9).

Analiza sumară a acestor procedee ne arată că extracţia ammajinei brute se face în unele cazuri cu alcool etilic concentrat (7, 8), în altele cu alcool etilic 70° (9). Soluţiile extractive alcoolice se purifică prin extracţie cu cloroform (8), defecare cu acetat de plumb (7) sau precipitare cu apă (9).

Ammajina se purifică prin cristalizări din apă fierbinte (7) sau prin trecerea ei în derivat acetilat, care se cromatografiază pe oxid de aluminiu și din care se obține ammajina pură (8).

Bazați atît pe datele din literatură, cît și pe observațiile noastre, am elaborat un procedeu de extragere a ammajinei din fructele de *Ammi majus* L.

Procedeul elaborat constă din: **extracția** fructelor cu alcool 70° și debarasarea extractului alcoolic de substanțe balast prin extracție cu cloroform și precipitare cu acetat de plumb. Soluția alcoolică astfel obținută se extrage cu un amestec cloroform-alcool (1 : 1), din care depune prin concentrare, ammajina brută.

Pentru purificare, ammajina se dizolvă în alcool etilic și se trece pe o coloană de oxid de aluminiu. Prin concentrarea soluțiilor alcoolice, ammajina depune sub formă de cristale aciculare, incolore, cu p. t. 265—266° (Mikroheitztisch).

Ammajina este solubilă în apă, alcool etilic, metilic, insolubilă în eter etilic, cloroform.

Prin hidroliză acidă ammajina se desface în marmesină și glucoză. Marmesina a fost și ea izolată prin extracție cu solvent organic și purificată prin cristalizări din alcool.

Identitatea și puritatea ammajinei și marmesinei obținute de noi a fost verificată prin combustie, cromatografie pe hîrtie și în strat subțire, prin spectrele de absorbție în U.V. și I.R. și prin spectrul de rezonanță magnetică nucleară.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. PREPARAREA AMAJINEI

200 g pulbere fină (sita IV) de fructe de *Ammi majus* L. se extrag prin percolare cu alcool de 70° pînă cînd alcoolul trece incolor. Extractul alcoolic prin concentrare la presiune redusă la volum mic (aproximativ 75 ml) depune o parte din substanțele balast, care se separă prin filtrare.

Soluția hidroalcoolică limpede se extrage cu cloroform, pînă cînd cloroformul trece incolor (aproximativ 500 ml), apoi se tratează cu amestec de acetat de plumb și hidrohid de sodiu (5 g acetat de plumb și 2 ml soluție 2% hidroxid de sodiu). Amestecul se diluează cu de 5 ori volumul său apă și se lasă la răcitor 24 de ore.

Se filtrează la presiune redusă, iar soluția se tratează cu 5 ml soluție de sulfură de sodiu 2%. Se formează un precipitat negru, care se filtrează. Soluția de culoare galbenă obținută după filtrare se concentrează la volum mic (50 ml) și se extrage cu un amestec de cloroform-alcool (1 : 1), pînă cînd soluția trece incoloră. Extractele cloroformice se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se concentrează la presiune redusă pînă la sec. Reziduul obținut se dizolvă în 200 ml apă fierbinte și se lasă în repaus 24 de ore, cînd depune un precipitat de culoare albă-maronie (randament 0,09 g la 100 g plantă).

Ammajina obținută se dizolvă la cald în alcool etilic (aproximativ 15 ml) și soluția caldă se trece pe o coloană de oxid de aluminiu lungă de 250—300 mm, cu diametrul de 12 mm.

Impuritățile rămîn fixate pe coloană, iar soluția hidroalcoolică trece limpede și incoloră. Prin concentrarea soluției la presiune redusă depune ammajina sub formă de cristale aciculare, incolore, p. t. 265—266° (Mikroheitztisch) (randament 0,03 la 100 g plantă) : $C_{20}H_{25}O_9$ (419,26)

Calculat :	$C_{58,31}$	$H_{5,91}$
Găsit :	58,47	6,01

2. HIDROLIZA CANTITATIVĂ A AMMAJINEI

0,112 1 g ammajină (în prealabil păstrată la 105° timp de 1 oră) se menține pe baie de apă cu 2 ml acid clorhidric 10%. Se lasă la răcitor 24 de ore, se filtrează; se obține o pulbere albă cristalină (randament 46,03%) care se dizolvă la reflux în benzen. Prin răcirea soluției benzenice, depune marmesina sub formă de cristale aciculare, albe, solubile în cloroform, eter etilic, insolubile în apă, cu p.t. 190—192° (Mikroheitztisch) randament 25,34%).

La U.V. prezintă un spot cu fluorescență albastră-violet și Rf 0,87 (cromatografie pe hîrtie) :

$C_{14}H_{14}O_4$ (246,26)

Calculat :	$C_{68,28}$	$H_{5,72}$
Găsit :	68,30	5,76

3. CROMATOGRAFIA PE HÎRTIE

Hîrtie : Schleicher — Schull 2 043 B.
Solvent : alcool — apă (1 : 1).
Timp de irigare : 4 ore.
Temperatura de lucru — 20°.
Tehnica de irigare — ascendentă.
Ammajina. Rf 0,87 în U.V., fluorescență albastră-violet.
Marmesina. Rf 0,87 în U.V. fluorescență albastră-violet.

4. CROMATOGRAFIA ÎN STRAT SUBȚIRE

Cu silicagel. 10 g silicagel; 1,7 g sulfat de calciu și 22 ml hidroxid de sodiu 0,5 N pentru 7 plăci 12 × 8 cm. Se usucă la temperatura camerei 10 minute, apoi la 105°, 10 minute. Pentru irigare, s-a utilizat amestecul toluen-formiat de etil-acid formic (5 : 4 : 1) (4,5). Timp de irigare = 1 oră.
Ammajina. Rf 0,07, în U.V., fluorescență albastră-violet.
Marmesina Rf 0,38, în U.V., fluorescență albastră-violet.

5. SPECTRUL DE ABSORBȚIE

Spectrul de absorbție în ultraviolet al ammajinei și marmesinei s-a efectuat în alcool etilic 95%, soluție 0,001 g% în cuve de 1 cm, spectrofotometru Zeiss model V.S.U.

Ammajina

maxima I	248 mμ	log ε = 3,74)
maxima II	258 mμ	log ε = 3,64)
maxima III	335 mμ	log ε = 4,28)

minima I	244 mμ	(log ε = 3,27)
minima II	255 mμ	(log ε = 3,63)
minima III	268 mμ	(log ε = 3,22)

Marmesina

maxima I	249 mμ	(log ε = 3,58)
maxima II	258 mμ	(log ε = 3,49)
maxima III	336 mμ	(log ε = 4,16)
minima I	244 mμ	(log ε = 3,58)
minima II	255 mμ	(log ε = 3,49)
minima III	267 mμ	(log ε = 3,09)

6. SPECTRUL DE ABSORBŢIE ÎN I.R.

Spectrele de absorbţie în I.R. a ammajinei şi marmesinei au fost determinate cu ajutorul unui spectrofotometru Zeiss model U.R. 10 cu dublu fascicul, în pastilă de bromură de potasiu.

7. SPECTRUL DE REZONANŢĂ MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Analiza s-a efectuat cu Analytical spectrometer NMR A60A. *Ammajina.* Soluţie de ammajină în deuterodimetilsulfoxid.

Concentraţia 37 mg/0,5 ml

Marmesina. Soluţia de marmesină în cloroform deuterat.

Concentraţia 8 mg/0,4 ml.

Spectrele NMR confirmă structura moleculară dată în literatură.

CONCLUZII

— S-a extras ammajina din fructele de *Ammi majus* stabilindu-se un procedeu de izolare şi purificare a acestei substanţe.

— Metoda propusă constă din : extracţia furanocumarinelor cu alcool etilic 70° — extracţia soluţiei alcoolice cu amestec cloroform-alcool (1 : 1), defecarea soluţiei cu acetat de plumb şi purificarea ammajinei prin trecere pe o coloană de oxid de aluminiu.

— S-au obţinut marmesina — agliconul ammajinei — prin hidroliza acidă a amajinei.

— Identitatea şi puritatea ammajinei au fost verificate prin cromatografie pe hîrtie şi în strat subţire, prin spectrele de absorbţie în I.R. şi U.V. şi spectrul de rezonanţă magnetică nucleară.

BIBLIOGRAFIE

1. TARPO E., CONTZ O., GHEORGHIU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, vol. 15, nr. 8, p. 493.
2. TARPO E., CONTZ O., GHEORGHIU M. — *Farmacia (Buc.)*, vol. 14, nr. 8, p. 473
3. PAVEL M., GHEORGHIU M., TARPO E., CONTZ O. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, vol. 13, nr. 9, p. 541.
4. TARPO E., GHEORGHIU M., CONTZ O. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, vol. 13, nr. 6, p. 331.
5. BEYRICH T. — *Pharmazie*, 1964, vol. 19, nr. 11, p. 700.
6. HORHAMMER L., WAGNER H. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1962, vol. 102, p. 79.

7. STARKOWSKI N., BADRAN N. — *J. organic Chem.*, 1958, vol. 23, nr. 11, p. 1 818.
8. EFFAT A., ABU-MUSTAFA FAYEZ M. — *J. organic Chem.*, 1961, vol. 26, nr. 1, p. 161.
9. NIKONOV G. K. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1965, nr. 1, p. 21.

Articol intrat în redacție la 16.IX.1967.

Indicele de clasificare : 615.32 Ammi majus.

RÉSUMÉ

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'ISOLEMENT DE L'AMMAJINE DES FRUITS *D'AMMI MAJUS* L. ACCLIMATÉ DANS LE RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

On a mis au point une méthode d'extraction de l'ammajine avec de l'alcool éthylique 70° des fruits de *l'Ammi majus* L. Après purification par défécation avec acétate de plomb et chromatographie sur colonne d'oxyde d'aluminium des solutions extractives, on obtient l'ammajine pure.

Par hydrolyse acide on obtient l'aglycone de l'ammajine, la marmésine.

L'identité et la pureté de l'ammajine et de la marmésine obtenues par ions ont été vérifiées par chromatographie sur papier et en couche mince, par les spectres d'absorption en IR et UV et par le spectre de résonance magnétique nucléaire.

ZUSAMMENFASSUNG

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — ZUR DARSTELLUNG VON AMMAJIN AUS DEN FRÜCHTEN VON IN DER SOZIALISTISCHEN REPUBLIK RUMÄNIEN AKKLIMATISIERTEN *AMMI MAJUS* L.

Es wurde ein Verfahren zur Extraktion mit Äthylalkohol 70° von Ammajin aus den Früchten von *Ammi majus* L. erarbeitet. Nach Durchführung der Reiningung durch Defäkation mit Plumbum aceticum und der Chromatographie der Extraktionslösungen an einer Aluminiumoxydsäure erhält man reines Ammajin.

Durch saure Hydrolyse erhält man aus dem Ammajin das Aglykon desselben, Marmesin.

Die Identität und Reinheit des von Verff. darstellten Ammajins und Marmesins wurden anhand der Papier- und Dünnschichtchromatographie, der Absorptionsspektren im Infrarot- und Ultraviolettlicht und des kernmagnetischen Resonanzspektrums nachgeprüft.

SUMMARY

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — CONTRIBUTIONS TO THE ISOLATION OF AMMAJINE FROM FRUITS OF *AMMI MAJUS* L. ACCLIMATIZED IN THE SOCIALIST REBUPLIC OF ROMANIA

A new method is suggested for the extraction of ammajine with 70° aethyl alcohol from the fruits of *Ammi majus* L. After purification of extractive solutions with lead acetate and by column chromatography in aluminium oxyde, pure ammajine was obtained.

By acid hydrolysis the aglycon of ammajine was obtained, named marmesine.
The identity and purity of ammajine and marmesine obtained by the authors have been verified by paper and thin-layer chromatography, by infra-red and ultra-violet absorption spectra and by the magnetic nuclear resonance spectrum.

РЕЗЮМЕ

Елена Тарпо, О. Конц, Марчела Георгиу — К ВОПРОСУ ВЫДЕЛЕНИЯ АММАЖИНА ИЗ ПЛОДОВ АККЛИМАТИЗИРОВАННОГО В СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ РУМЫНИИ РАСТЕНИЯ Ammi majus. L.

Авторы разработали метод выделения аммажина из плодов Ammi majus, L, при помощи 70° этилового спирта. После очищения путем осаждения экстрактивных растворов с использованием ацетата свинца и хроматографического метода на колонке из окиси алюминия получается чистый аммажин.

Из аммажина, при помощи кислого гидролиза, получается его агликон — мармесин. Идентичность и чистота аммажина и мармесина, полученных авторами, были проверены при помощи хроматографии на бумаге в тонком слое, при помощи спектров абсорбции в инфракрасных и ультрафиолетовых лучах, а также при помощи спектра ядерного магнитного резонанса.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 4, anul 1968

Contribuţii la studiul chimic al plantei *Sophora prodani Anders.*

NADEJDA PÎSLĂRAŞU, ANA SAFTA-NISTORICĂ
Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie, Bucureşti

Studiul plantelor indigene şi valorificarea acestora în scopul obţinerii de medicamente, obiectiv important în actuala economie a ţării noastre, ne-a orientat către specia *Sophora prodani Anders*, leguminoasă puţin cunoscută în Republica Socialistă România, nestudiată din punct de vedere chimic, care prezintă interes de investigare prin legătura ei taxonomică cu *Sophora japonica*, aclimatizată la noi.

Descoperită în poiana Chiurum-Tarla din pădurea Babadag de către Iuliu Prodan, este publicată pentru prima dată în anul 1913 sub denumirea de *Goebelia alopecuroides* (L.) Bge. (1).

În anul 1943, F. Anderson, vizitînd Babadagul, adună material, care, comparat cu materialul asiatic de *Sophora alopecuroides* (L.) l-a determinat să afirme că planta descoperită de Iuliu Prodan trebuie descrisă ca o specie distinctă şi o numeşte după descoperitorul său: *Sophora prodani Anders.* În lucrarea sa „*O Sophora* endemică din România", Anderson arată că *Sophora* descoperită de I. Prodan la Babadag este una din cele mai interesante endemice din Peninsula Balcanică (2).

Cercetări mai noi, întreprinse de Alexandru Borza, arată că poziţia taxonomică a acestei plante a fost supusă la mai multe interpretări. Nefiind de acord cu identitatea dată de F. Anderson, el o consideră drept *Sophora jauberti Spach.* sau *Sophora alopecuroides* (L.), subspecia *jauberti Spach. Borza* (3).

Din părerile contradictorii ale sistematicienilor referitor la taxonomia acestei specii reiese că nu este identică cu specia asiatică *Sophora alopecuroides* (L).

Sophora prodani Anders. este o plantă erbacee, cu tulpină groasă, uneori lignificată la bază, avînd înălţimea de 50—70 cm (2, 4, 5, 6), ramificată la bază, cu ramuri frunzoase.

Frunzele imparipenate cu 10—12 (4), 9—25 (5) foliole eliptice sau alungit ovale, subsesile, avînd o lungime de 20—30 mm şi o lăţime de 8—10 mm, sînt glabre sau glabrescente (4,6) şi prezintă stipele foarte mici subulate.

Florile subsesile, cu pediceli de 1,5 mm lungime, avînd un caliciu pubescent, sînt dispuse în raceme spiciforme multiflore.

Corola, de culoare galbenă-deschis, de 15—18 mm, prezintă un stindard puternic recurbat, aripi înguste — 2, 5, 3 mm —, o carenă terminată cu un mucron, cu vexil zvelt la bază, mai mult sau mai puţin sericeu păros, staminele libere, ovar super.

Fructul este o păstaie scurtă, pedicilată, de 3—4 mm, sericeu viloasă, lungă de 6,5 cm şi lată de 2—3 mm, moniliformă, indehiscentă, uşor pubescentă, aproape glabră îndreptată în sus şi conţine 3—7 seminţe, măsliniu-brune glabre 2, 4).

Arealul acestei plante în ţara noastră este restrîns, creşte în Regiunea Constanţa, fiind foarte abundentă în poiana Chiurum- Tarla din pădurea Babadag (4), locuitorii din aceste părţi o cunosc ca otrăvitoare.

Mai poate fi întîlnită în Crimeea, Caucaz, Soci, Balcani (6, 7).

Din literatura de specialitate consultată reiese că specia de *Sophora* descrisă nu a fost studiată chimic, în timp ce planta asiatică *Sophora alopecuroides* (L.) este menţionată pentru conţinutul său alcaloidic. Astfel, A.P. Orechov şi colab. au izolat o serie de alcaloizi, stabilind formula brută $C_{15}H_{26}ON_2$, pentru sophoridină, cel mai important alcaloid din punct de vedere cantitativ (8, 9).

Cercetări mai recente privind studiul acestor alcaloizi au stabilit definitiv formula brută a sophoridinei ca fiind $C_{15}H_{24}ON_2$, în loc de cea existentă în literatură, arătînd în acelaşi timp că are o structură chinolizidinică de tip matrinic (10). Din planta asiatică *Sophora alopecuroides* (L.) au mai fost izolaţi pînă în prezent următorii alcaloizi chinolizidinici de tip matrinic ; sophoramina $C_{15}H_{20}ON_2$, sophocarpina $C_{15}H_{22}ON_2$, matrina $C_{15}H_{24}ON_2$ şi aloperina $C_{15}H_{24}N_2$ (11, 12).

Aceste date, coroborate cu legătura taxonomică dintre specia luată în lucru şi *Sophora japonica*, fitosursă de rutină, ne-a îndreptăţit efectuarea unui studiu chimic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Cercetările noastre au fost efectuate pe *Sophora prodani Anders,* recoltată în perioada de fructificare, din poiana Chiurum-Tarla, pădurea Babadag, iar florile au fost recoltate din Grădina botanică a Universităţii Bucureşti.

Atît organele subterane, cît şi partea supraterestră au fost uscate la temperatura de 45°.

ANALIZA CHIMICĂ CALITATIVĂ

Am efectuat-o pe părţile vegetative ale plantei, folosind analiza farmacognostică (13), al cărei principiu constă în extragerea succesivă a produsului vegetal cu solvenţi de polaritate diferită, adecvaţi naturii chimice a compuşilor cît şi formei sub care aceştia se găsesc în ţesutul vegetal.

Din soluţiile extractive obţinute (eterică, alcoolică, apoasă), folosind reacţii specifice, am identificat principiile active menţionate în tabelul I.

Tabelul I

Organul vegetativ	Principii active			Reacția de identificare
	Soluție eterică	Soluție alcoolică	Soluție apoasă	
RĂDĂCINĂ	Agliconi antra- cenici Agliconi flavonici Fitosteroli Alcaloizi	Antracenozide Flavonozide Alcaloizi Oze reducătoare	Alcaloizi Oze reducătoare Tanin Saponine Principii poliur.	Bornträger Cianidolului Lieberman-Bur- chard Mayer Fehling $FeCl_3$ Spumificare Alcool
TULPINĂ	Agliconi flavo- nici Fitosteroli Alcaloizi	Flavonozide Alcaloizi Oze reducătoare	Alcaloizi Oze reducătoare Saponine Principii poliur. Tanin	Cianidolului Lieberman-Burch- ard Mayer Fehling Spumificare Alcool $FeCl_3$
FRUNZĂ	Agliconi-flavo- nici Fitosteroli Alcaloizi	Flavonozide Alcaloizi	Alcaloizi Taninuri Saponine Principii poliur.	Cianidolului Lieberman-Bur- chard Mayer $FeCl_3$ Spumificare Alcool
FRUCT	Agliconi fla- vonici Fitosteroli Alcaloizi	Flavonozide Alcaloizi Oze reducătoare	Alcaloizi Oze reducătoare Taninuri	Cianidolului Lieberman-Bur- chard Mayer Fehling $FeCl_3$
SĂMÎNȚĂ	Agliconi fla- vonici Fitosteroli Alcaloizi	Flavonozide Alcaloizi	Alcaloizi Tanin	Cianidolului Lieberman-Bur- chard Mayer $FeCl_3$
FLOARE	Agliconi fla- vonici	Flavonozide		Cianidolului

Astfel, în soluţiile extractive eterice din rădăcină, tulpină, frunză, fruct, sămînţă am identificat alcaloizi, fitosteroli şi agliconi flavonici, agliconii antracenici fiind prezenţi numai în soluţia extractivă din rădăcină, iar în soluţia extractivă eterică obţinută din floare am pus în evidenţă numai agliconi flavonici.

În soluţiile extractive alcoolice am identificat alcaloizi şi flavonozide în rădăcină, tulpină, frunze, fruct şi sămînţă şi antracenozide numai în rădăcină, soluţia extractivă alcoolică din flori conţinînd numai flavonozide.

În soluţiile extractive apoase am decelat alcaloizi şi taninuri în rădăcină, tulpină, frunze, fruct şi sămînţă, saponine şi poliuronide în rădăcină, tulpină şi frunză, oze reducătoare în rădăcină şi tulpină.

Tabelul II

Organ vegetativ (soluţie extractivă alcoolică 1%)	Timp de migrare (în ore)	Sistem solvenţi A (metanol, acid acetic, apă distilată 4 ; 0,25 ; 6)		
		U.V.		
		Spot	Fluorescenţă	Rf
Rădăcină	1,20	S_1	violetă	0,94
		S_2	verde-albăstruie	0,76
		S_3	brună	0,66
		S_4	verde	0,51
		S_5	galbenă	0,21
		rutozid	brună	0,66
		quercetol	galbenă	0,21
Tulpină	1,30	S_1	violetă	0,95
		S_2	galben-albăstruie	0,66
		S_3	galbenă	0,22
		rutozid	brună	0,66
		quercetol	galbenă	0,22
Frunză	1,30	S_1	violetă	0,92
		S_2	galben-albăstruie	0,64
		S_3	galbenă	0,22
		rutozid	brună	0,64
		quercetol	galbenă	0,22
Fruct	1,20	S_1	violetă	0,92
		S_2	brună	0,64
		S_3	galbenă	0,22
		rutozid	brună	0,64
		quercetol	galbenă	0,22
Sămînţă	1,40	S_1	violetă	0,95
		S_2	brună	0,66
		S_3	galbenă	0,22
		rutozid	brună	0,66
		quercetol	galbenă	0,22
Floare	1,40	S_1	brună	0,64
		S_2	galbenă	0,21
		rutozid	brună	0,64
		quercetol	galbenă	0,21

Rezultatele investigațiilor noastre orientative privind compoziția chimică a plantei *Sophora prodani Anders.*, au fost aprofundate în cadrul unei analize cromatografice care ne-a permis să separăm și să identificăm conținutul alcaloidic și flavonoidic constatat inițial în analiza chimică calitativă.

Separarea și identificarea cromatografică a alcaloizilor, flavonozidelor și antracenozidelor.

Separarea și identificarea acestor compuși chimici din planta *Sophora prodani Anders.*, am realizat-o prin cromatografierea radială de partiție pe hîrtie Watman 1 25/25 fază staționară, folosind ca fază mobilă trei sisteme de solvenți ; A (-metanol, acid acetic, apă distilată, 4 ; 0,25 ; 6), B(n-butanol, alcool etilic, amoniac 1 N, 60 ; 13 ; 27) și siste-

Sistem solvenți B (N-butanol, alcool etilic, amoniac 1 N, 60 ; 13 ; 27)				
U.V.			Revelare	Observații
Spot	Fluorescență	Rf		
			Dragendorff-Meunier NH_4OH 30% nitrat de zirconiu ,, ,, ,, ,, ,, ,,	
S_1	violetă	0,68	Dragendorff-Meunier	
S_2	galben-albăstruie	0,42	nitrat de zirconiu	evident nu-
S_3	galbenă	0,20	,, ,, ,,	mai după
rutozid	brună	0,42		revelare
quercetol	galbenă	0,20		
S_1	violetă	0,68	Dragendorff-Meunier	
S_2	galbenă-albăstruie	0,41	nitrat de zirconiu	evident nu-
S_3	galbenă	0,21	,, ,, ,,	mai după
rutozid	brună	0,41	,, ,, ,,	revelare
quercetol	galbenă	0,21	,, ,, ,,	
S_1	violetă	0,68	Dragendorff-Meunier	
S_2	brună	0,42	nitrat de zirconiu	
S_3	galbenă	0,21	,, ,, ,,	
rutozid	brună	0,42		
quercetol	galbenă	0,21		
S_1	violetă	0,69	Dragendorff-Meunier	
S_2	brună	0,42	nitrat de zirconiu	
S_3	galbenă	0,21	,, ,, ,,	
rutozid	brună	0,42		
quercetol	galbenă	0,21		
S_1	brună	0,42	nitrat de zirconiu	
S_2	galbenă	0,21	,, ,, ,,	
rutozid	brună	0,42		
quercetol	galbenă	0,21		

mul de solvenţi C (acetat de etil, apă distilată, acid acetic glacial, alcool etilic, 3 ; 3 ; 1 ; 0,35).

În acest scop am folosit soluţii extractive etanolice şi metanolice 1 % din rădăcină, tulpină, frunză, fruct, sămînţă, floare.

Pe diagonalele trasate la distanţă de 2 cm de centru, au fost aduse cu ajutorul unei micropipete 0,02—0,05 ml din soluţiile extractive.

După uscarea completă a hîrtiei cromatografice la nivelul punctelor de start, am menţinut-o timp de 30 de minute în atmosferă de solvenţi, în cutii Petri cu diametrul de 20 cm, interval după care fitilul a fost adus în sistemele de solvenţi (A, B, C) pentru developare. Developarea a durat 1,20—2 ore.

Compuşii chimici au separat sub formă de spoturi la distanţe convenabile, iniţial putînd fi delimitate la U.V. şi revelate, apoi prin pulverizare cu reactivi specifici (reactivul Dragendorff-Meunier pentru alcaloizi, nitrat de zirconiu soluţie metanolică 0,5%, hidroxid de amoniu 30% şi acetat bazic de plumb pentru compuşii flavonici, hidroxid de amoniu 30% pentru compuşii antracenici.

Ca substanţă de referinţă am folosit rutozid 0,1 % în alcool de 70° şi quercetol 0,01 % în alcool etilic.

Cele mai concludente rezultate le-am obţinut folosind ca fază mobilă sistemele de solvenţi A şi B, după cum reiese din tabelul II.

DISCUŢII

Din soluţiile extractive de rădăcină, folosind ca fază mobilă sistemul de solvenţi A, s-au separat 5 compuşi, care, evaluaţi calitativ la U.V., prezintă fluorescenţe şi Rf diferite.

Compusul ce corespunde spotului S_1, separat aproape de frontul de solvenţi, de fluorescenţă violetă Rf = 0,94, care, revelat cu reactiv Dragendorff-Meunier, dă o coloraţie portocalie, ceea ce ne-a determinat să-l considerăm drept compus alcaloidic. Spotul S_2 de fluorescenţă verde-albăstruie, cu Rf = 0,76, corespunde unui compus chimic neidentificat ; credem că este vorba despre compusul antracenic, identificat anterior în analiza chimică calitativă, bazîndu-ne pe următoarele considerente : efectuînd cromatograme cu compusul antracenic separat în analiza chimică calitativă în aceleaşi condiţii de lucru (timp, fază fixă, fază mobilă), am obţinut un spot de aceeaşi fluorescenţă şi cu acelaşi Rf, care, supus acţiunii vaporilor de amoniac dă o coloraţie roşie (reacţia Bornträger).

Al treilea compus separat, care corespunde spotului S_3 de fluorescenţă brună, Rf = 0,66, a fost identificat cu rutozidul folosit ca substanţă de referinţă.

Compusul ce corespunde spotului S_4 de fluorescenţă verde, Rf = 0,51, l-am identificat ca fiind tot un compus flavonoidic, deoarece ca şi compusul care corespunde spotului S_3 (rutozid) şi S_5 (quercetol), la tratare cu o soluţie metanolică de nitrat de zirconiu 0,5% îşi schimbă fluorescenţa în U.V. prin formarea chelaţilor respectivi, coloraţi în diferite nuanţe de galben (14).

Spoturile respective au mai reacţionat la tratare cu vapori de amoniac şi soluţie de acetat bazic de plumb (15).

Compusul ce corespunde spotului S_5 de fluorescenţă galbenă, Rf = 0,21, l-am identificat drept quercetol, folosind în acest scop soluţia etalon de quercetol 0,01 % în alcool etilic.

Pe cromatogramele efectuate în soluţiile extractive din tulpină am reuşit să punem în evidenţă 2 compuşi : compusul care corespunde spotului S_1 de fluorescenţă violetă, Rf = 0,95, care a reacţionat cu reactivul Dragendorff-Meunier, dînd o coloraţie portocalie şi compusul ce corespunde spotului S_3 de fluorescenţă galbenă, Rf = 0,22, identificat cu etalonul de quercetol.

După pulverizarea cromatogramei cu soluţie metanolică de nitrat de zirconiu şi evaluarea în lumina U.V. s-a mai evidenţiat un spot de fluorescenţă galbenă, al cărui Rf = 0,66 corespunde Rf etalonului de rutozid.

În cromatogramele executate cu soluţiile extractive din frunză am reuşit să identificăm aceeaşi compuşi chimici ca în cazul cromatogramelor din tulpină.

Pe cromatogramele efectuate cu soluţiile extractive din fruct şi sămînţă am separat 3 compuşi : compusul alcaloidic, rutozidul şi quercetolul.

În cazul cromatogramelor efectuate cu soluţiile extractive obţinute din flori, am separat numai 2 compuşi — rutozidul şi quercetolul.

Din studiile cromatogramelor putem conchide că în perioada de fructificare toate părţile vegetative conţin compusul alcaloidic şi quercetolul, rutozidul fiind mai evident în părţile subterane, fruct şi seminţe şi mai puţin în frunză şi tulpină. În flori lipseşte compusul alcaloidic, fiind foarte evident rutozidul şi quercetolul.

CONCLUZII

În cadrul studiului de faţă am efectuat, pentru prima dată, analiza chimică calitativă a plantei *Sophora prodani Anders.*

— Utilizînd metode cromatografice am separat şi identificat : rutozid şi quercetol în toate organele vegetative, alcaloizi în rădăcină, tulpină, frunză, fruct, sămînţă şi antracenozide numai în rădăcină.

BIBLIOGRAFIE

1. PRODAN I. — *Magyar Botanikai Lapoc.*, 1912—1913, vol. 9, nr. 10, p. 1—6.
2. PRODAN I. — Conspectul florei Dobrogei, Ed. Tipogr. naţ., vol. II. S.A., Cluj, 1936, p. 1—9.
3. BORZA AL. — *Comunicările Acad. R.P.R.*, 1963, vol. 13, p. 421—424.
4. * * * — Flora R.P.R., vol. II, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1957, p. 4, 29, 30, 41—45.
5. PRODAN I. — Flora mică ilustrată a României, Inst. Arte grafice „Ardealul", Cluj, 1939, p. 273.
6. * * * — Flora U.R.S.S., vol. II, Ed. Acad., Moscova, 1945, p. 26.
7. ENGLER A. — Syllabus der Pflanzenfamilien, vol. II, Berlin, 1964, p. 232.
8. ORECHOV A. — *Ber.*, 1933, vol. 66, pag. 948.
9. ORECHOV A., RABINOVITSCH M., KONOVALOVA R. — *Ber.*, 1958, vol. 67, p. 1 934.
10. RULKO F., PROSHURNINA E. F. — *Zh. Obsc. Him.*, 1961, vol. 3, p. 308.
11. BOIT H. — Ergebnisse der Alkaloid-Chemie, Ed. Academiei, Berlin, 1961, p. 177.
12. BODEA C. — Tratat de biochimie vegetală, vol. I şi vol. III, Ed. Acad. Republicii Socialiste România, Bucureşti, 1966, p. 2 312.
13. CONSTANTINESCU EUGEN, CIULEI I., SOMMER LIA, GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 385—388.

14. GRIGORESCU E. — Disertaţie, Tîrgu Mureş, 1964.
15. HOTON DORGE M. — *J. Pharm. Belg.*, 1963, vol. 18, nr. 1, p. 2.

Articol intrat în redacţie la 9.XI.1967.

Indicele de clasificare: 615.32 Sophora prodani Anders.

RÉSUMÉ

Nadejda Pislăraşu, Ana Saita-Nistorică — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE CHIMIQUE DE LA PLANTE *SOPHORA PRODANI ANDERS*

Les auteurs ont effectué pour la première fois une étude chimique de l'espèce *Sophora prodani Anders*, originaire de la République Socialiste de Roumanie. Ils ont établi qu'elle contient du rutoside et du quercétol dans tous les organes végétatifs, des alcaloïdes dans la racine, la tige, la feuille, le fruit et la semance et anthracénosides seulement dans la racine.

ZUSAMMENFASSUNG

Nadejda Pislăraşu, Ana Saita-Nistorică — ZUR CHEMISCHEN UNTERSUCHUNG DER PFLANZE *SOPHORA PRODANI ANDERS*

Verfasserinnen führten erstmalig eine chemische Untersuchung der in der Sozialistischen Republik Rumänien wachsenden Spezies Sophora prodani Anders durch. Sie stellten fest, dass sie Rutosid und Quercetol in sämtlichen vegetativen Organen, Alkaloide in Wurzel, Stengel, Blatt, Frucht, sowie Samen und Anthrazenoside nur in der Wurzel enthält.

SUMMARY

Nadejda Pislăraşu, Ana Saita-Nistorică — CONTRIBUTIONS TO THE CHEMICAL STUDY OF *SOPHORA PRODANI ANDERS*

The authors carried out for the first time a chemical study of *Sophora prodani Anders* originary from the Socialist Republic of Romania.

They observed that this species contains rutoside and quercetole in all vegetative organs and alkaloids in the root, the stalk, the leafes, fruits and seeds. Anthraceroids were found only in the root.

РЕЗЮМЕ

Надежда Пыслэрашу, Анна Сафта-Нисторикэ — К ВОПРОСУ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА РАСТЕНИЯ Sophora prodani Anders

Авторы впервые подвергли химическим исследованиям дикорастущее в Социалистической Республике Румынии растение Sophora prodani Anders. Они установили, что это растение содержит рутозид и кверцетол во всех вегетативных органах, алкалоиды — в корнях, стебле, листьях, плодах и семенах, и антраценозиды — только в корнях.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 4, anul 1968

Asupra adsorbţiei la interfaţa mercur-electrolit a unor substanţe de interes farmaceutic

D. HURDUC, N. BONCIOCAT
Lucrare efectuată la Secţia de biologie a I.C.S.M.C.F.
(prof. dr. doc. P. IONESCU-STOIAN)

În lucrare se indică un model de studiu electrochimic, bazat pe teoria proceselor electrocapilare, care permite caracterizarea agenţilor activi de suprafaţă, prin determinarea unor mărimi ce definesc adsorbţia lor la interfaţa metal-electrolit. Prin determinarea acestor mărimi, se capătă o înţelegere mai adîncă a relaţiilor dintre structura acestor substanţe şi însuşirile lor superficial active, permiţînd, totodată, să se prevadă comportarea lor ca agenţi de suprafaţă în diverse operaţiuni de interes farmaceutic.

Principii teoretice. Gibbs a găsit următoarea relaţie cantitativă între tensiunea superficială şi adsorbţie (Γ):

$$-d\gamma = \Gamma d\mu, \tag{1}$$

în care: γ = tensiunea superficială; μ = potenţialul chimic al substanţei dizolvate; Γ = excesul de substanţă tensioactivă pe unitatea de suprafaţă a stratului superficial.

În cazul în care în soluţie sînt mai multe substanţe dizolvate, relaţia (1) devine:

$$-d\gamma = \sum_i \Gamma i d\mu i \tag{2}$$

Dacă singurul ion, care poate trece prin interfaţa metal-soluţie este Hg_2^{2+}, relaţia (2) poate fi adusă la forma:

$$d\gamma = -\varepsilon d\varphi - \sum_i \Gamma i d\mu i \tag{3}$$

în care ε = sarcina pe unitatea de suprafaţă a metalului; φ = diferenţa de potenţial metal-soluţie. Cînd $d\mu i = 0$, se obţine din (3) ecuaţia Lippmann-Helmholtz:

$$\varepsilon = -\frac{d\gamma}{d\varphi} \tag{4}$$

Dacă se aproximează stratul dublu electric care apare la interfaţă, cu un condensator, atunci

$$\varepsilon = c\varphi \tag{5}$$

în care c = capacitatea unui cm^2 de strat dublu şi, prin urmare, relaţia (4) mai poate fi scrisă :

$$\frac{d\gamma}{d\varphi} = -c\varphi, \tag{6}$$

Prin integrarea ecuaţiei (6) rezultă :

$$\gamma - \gamma_{max} = -\frac{c}{2}(\varphi - \varphi_0)^2 \tag{7}$$

în care φ_0 = punctul de sarcină nulă a metalului (potenţialul pentru care γ atinge valoarea maximă, suprafaţa Hg nefiind încărcată). Reprezentînd grafic pe (7), se obţine o parabolă electrocapilară. Dacă capacitatea depinde de potenţial, dependenţa dintre γ şi φ ce se obţine experimental nu mai este parabolică, ci se reprezintă printr-o curbă electrocapilară, cu alură caracteristică, în funcţie de substanţa adsorbită. Pe baza ecuaţiilor (4) şi (5), se obţine, pentru acest caz :

$$c = \frac{d\varepsilon}{d\varphi} = -\frac{d^2\gamma}{d\varphi^2} \tag{8}$$

Prin urmare, printr-o simplă derivare grafică a curbei ce exprimă dependenţa tensiunii superficiale de potenţial pe baza relaţiei (4), se obţine încărcarea specifică a mercurului, în funcţie de φ, iar printr-o dublă derivare grafică, capacitatea specifică a stratului dublu electric în funcţie de acelaşi potenţial. În experienţe nu s-a măsurat tensiunea superficială a mercurului, ci timpul de picurare, o mărime proporţională cu ea

$$Tp = K\gamma \tag{9}$$

Din (4) şi (8) rezultă :

$$K\varepsilon = -\frac{dTp}{d\varphi} \quad (4') \quad \text{şi respectiv} \quad Kc = -\frac{d^2Tp}{d\varphi^2} \tag{8'}$$

Dacă se lucrează la un potenţial constant ($d\varphi = 0$) şi cu un singur agent tensioactiv, în diverse concentraţii, se obţine din (3) :

$$d\gamma = \Gamma d\mu \quad (10) \qquad dTp = -K\Gamma d\mu \quad (10')$$

în care :

$$\mu = \mu 0 + RT/na \quad (11) \qquad \text{şi, deci} \quad d\mu = RT\frac{da}{a} \quad (12)$$

Din (10') şi (12) rezultă :

$$K\Gamma = -\frac{a}{RT}\cdot\frac{dTp}{da} \tag{10''}$$

iar dacă se lucrează în soluţii diluate, cînd activitatea *a* se poate înlocui cu concentraţia C :

$$K\Gamma = -\frac{c}{RT}\cdot\frac{dTp}{dC} \tag{13}$$

care este binecunoscuta izotermă de adsorbţie Gibbs. Reprezentînd grafic dependenţa timpului de picurare la un potenţial dat în funcţie de concen-

trația tensioactivului și aplicînd metoda tangentelor de derivare grafică, s-a obținut, pe baza ecuației (13), $K\Gamma$ pentru diferite concentrații. Curbele obținute au sugerat o izotermă de tip Langmuir :

$$K\Gamma = K\Gamma\infty \cdot \frac{C}{C+A} \tag{14}$$

Această ecuație (14) se poate rearanja în forma :

$$K\Gamma\infty = K\Gamma\left(1+\frac{A}{C}\right);\; K\Gamma = K\Gamma\infty - \frac{K\Gamma}{C}\cdot A \tag{15}$$

Prin reprezentarea valorilor $K\Gamma$ obținute la diverse concentrații, în funcție de $\frac{K\Gamma}{C}$, se obțin drepte a căror distanță la origine măsoară pe $K\Gamma\infty$, iar pantă pe A. Izoterma de adsorbție Langmuir se poate deduce din izoterma Gibbs, dacă se admite valabilitatea unei formule de tip Siskowski :

$$\frac{\gamma_0-\gamma}{\gamma_0} = \frac{T_{po}-Tp}{T_{po}} = B/n\frac{C+A}{A}, \tag{16}$$

în care : γ_o = tensiunea superficială a mercurului în electrolitul indiferent, γ = tensiunea superficială a mercurului în electrolitul impurificat cu agent tensioactiv. Prin diferențierea lui (16) se obține :

$$-\frac{dT_{po}}{\alpha C} = \frac{BT_{po}}{C+A} \tag{17}$$

Introducînd în (13) rezultă :

$$K\Gamma = \frac{BT_{po}}{RT}\cdot\frac{C}{C+A} \quad (18') \qquad B = \frac{RT}{T_{po}}\cdot K\Gamma\infty \quad (18')$$

Ecuația (16) dă mijlocul de verificare a corectitudinii valorilor obținute pentru A, B și $K\Gamma\infty$, deoarece primul său membru poate fi calculat din date experimentale.

PARTEA EXPERIMENTALĂ ȘI OBȚINEREA REZULTATELOR

Schema de principiu folosită este arătată în fig. 1. S-au studiat 4 substanțe tensioactive, și anume : lauril-sulfatul de sodiu, *teepol*-ul ambii anionici, precum și carbowax 4000 și 6 000 neionogeni. Rezultatele experimentale obținute pentru lauril-sulfatul de sodiu sînt rezumate în tabelul I. În fig. 2 și tabelele II și III, se indică modul de obținere a mărimilor A și $K\Gamma\infty\cdot10^{12}$ pentru lauril-sulfatul de sodiu. Mărimea B s-a obținut pe baza relației (18'), iar valoarea $1/NK\Gamma\infty$, în care N este numărul lui Avogadro, măsoară proporțional secțiunea moleculei adsorbite. Procedînd similar pentru celelalte substanțe, s-a alcătuit tabelul IV, în

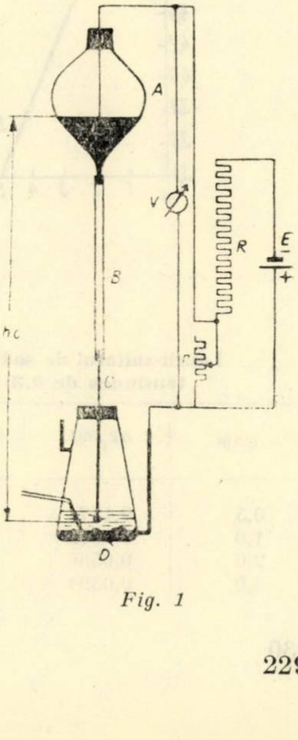


Fig. 1

Tabelul I

Lauril-sulfatul de sodiu

Tensiunea (în Volți)	Concentrații ‰ w/v					Na_2SO_4 0,01 M
	0,125	0,062 5	0,031 25	0,015 63	0,007 813	0,00
0,0	3,08	2,95	2,88	2,94	2,97	3,23
0,1	3,09	3,16	3,07	3,18	3,17	3,43
0,2	3,20	3,20	3,23	3,29	3,32	3,56
0,3	3,20	3,24	3,30	3,37	3,45	3,68
0,4	3,30	3,32	3,34	3,41	3,51	3,77
0,5	3,30	3,36	3,39	3,46	3,50	3,79
0,6	3,32	3,43	3,46	3,46	3,54	3,78
0,7	3,31	3,40	3,49	3,52	3,54	3,79
0,8	3,38	3,41	3,49	3,51	3,59	3,84
0,9	3,35	3,40	3,50	3,51	3,58	3,76
1,0	3,30	3,38	3,46	3,49	3,55	3,76
1,1	3,23	3,36	3,45	3,47	3,50	3,68
1,2	3,20	3,35	3,40	3,44	3,47	3,65
1,3	3,18	3,31	3,34	3,35	3,40	3,49
1,4	3,14	3,26	3,30	3,25	3,29	3,40
1,5	3,05	3,12	3,15	3,15	3,13	3,37
1,6	2,97	3,01	3,03	3,00	3,00	3,21
1,7	2,79	2,85	2,87	2,85	2,88	3,04
1,8	2,69	2,71	2,78	2,70	2,77	2,84

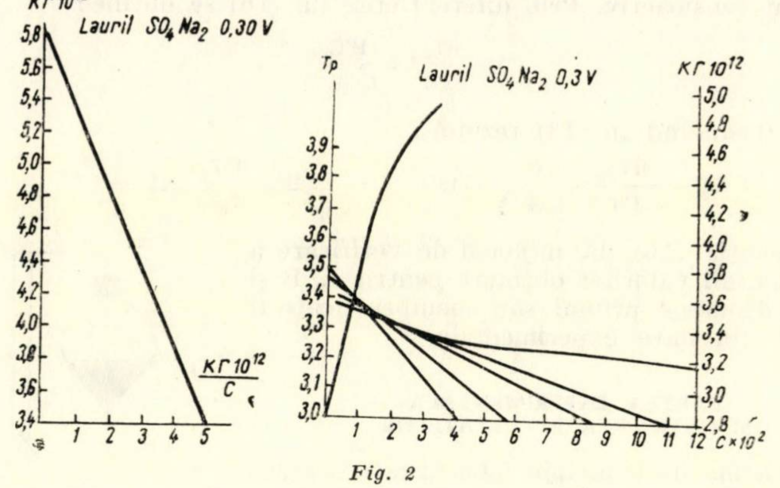


Fig. 2

Tabelul II

Lauril-sulfatul de sodiu la tensiunea de 0,3 V

$C.10^2$	dT_p/dC	$-C/RT).(dT_p/dC).10^{12}$
0,5	0,137	2,82
1,0	0,0912	3,75
2,0	0,0566	4,65
3,0	0,0394	4,86

Tabelul III

Lauril-sulfatul de sodiu la tensiunea de 0,3 V

$C.10^2$	$K\Gamma\ 10^{12}$	$K\Gamma\ 10^{12}/C$
0,5	3,48	6,96
1,0	4,00	4,00
1,5	4,38	2,92
2,0	4,60	2,30
2,5	4,78	1,91
3,0	4,86	1,62

A (‰ w/v) = 0,00507 ; $K\Gamma_\infty.10^{12}$ = 5,80.
B = 0,03834 $1/NK\Gamma_\infty$ = $0,286.10^{12}$.

Tabelul IV

Substanţa	A	$K\Gamma\infty 10^{12}$	B	$1/NK\Gamma\infty$	Tensiunea V
Lauril — sulfat de sodiu	0,005 07	5,80	0,0383 4	$0{,}286\cdot 10^{-12}$	0,3
	0,004 66	5,44	0,0349 2	$0{,}305\cdot 10^{-12}$	0,5
	0,003 00	5,40	0,0342 2	$0{,}307\cdot 10^{-12}$	0,8
	0,004 84	5,80	0,0375 2	$0{,}286\cdot 10^{-12}$	0,9
Teepol	0,050 0	3,50	0,0239 8	$0{,}474\cdot 10^{-12}$	0,6
	0,072 7	8,20	0,0554 0	$0{,}202\cdot 10^{-12}$	0,7
	0,455 0	16,39	0,1120 0	$0{,}101\cdot 10^{-12}$	0,8
	0,093 0	6,88	0,0468 8	$0{,}241\cdot 10^{-12}$	0,9
Carbowax 4 000	0,012 7	6,26	0,040 2	$0{,}265\cdot 10^{-12}$	0,5
	0,010 3	9,96	0,063 1	$0{,}167\cdot 10^{-12}$	0,8
	0,015 2	10,06	0,064 9	$0{,}165\cdot 10^{-12}$	1,0
Carbowax 6 000	0,011 24	5,37	0,034 4	$0{,}309\cdot 10^{-12}$	0,7
	0,025 94	12,12	0,076 6	$0{,}137\cdot 10^{-12}$	0,8
	0,034 60	13,07	0,083 9	$0{,}127\cdot 10^{-12}$	0,9
	0,016 20	6,79	0,045 9	$0{,}244\cdot 10^{-12}$	1,2

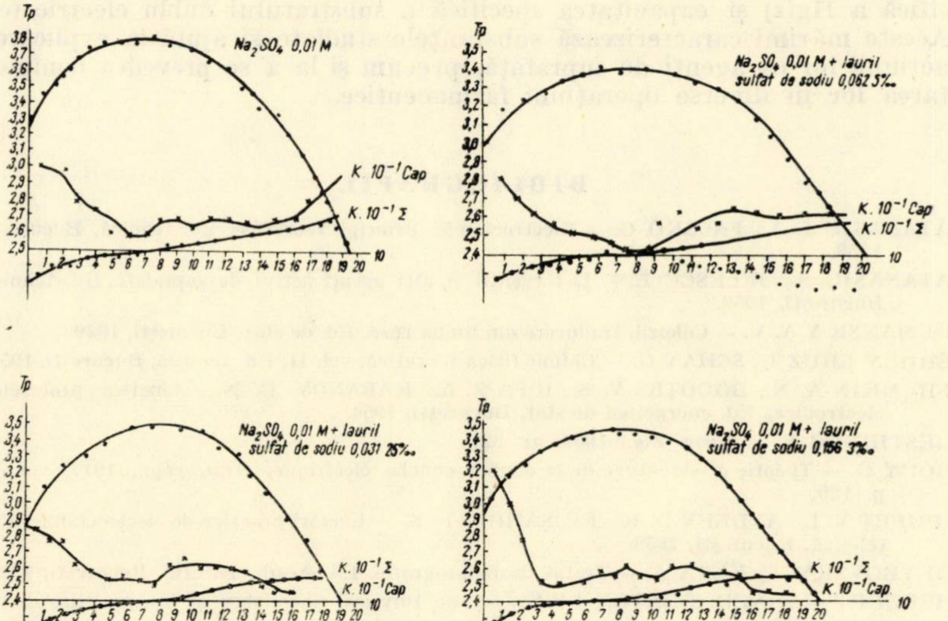


Fig. 3

care sînt trecute valorile : A, $K\Gamma\infty\cdot 10^{12}$, B şi $1/NK\Gamma\infty$ pentru cele 4 substanţe studiate, la diverse potenţiale. Alura dependenţei mărimilor $K\varepsilon$ şi Kc proporţionale cu încărcarea specifică a mercurului, respectiv capacitatea specifică a stratului dublu de potenţial, s-a obţinut pe baza formulelor (4′) şi (8′), aplicînd metoda tangentelor de derivare grafică, cum este redat în fig. 3. În mod analog s-a procedat pentru celelalte substanţe.

În tabelul V sînt trecute pentru cele 4 substanţe valorile capacităţilor la diverse concentraţii, în dreptul punctului de sarcină nulă. Valorile s-au obţinut măsurînd distanţa de la punctul de sarcină nulă pînă la curba capacităţii. Produsul Kc este măsurat în µF.sec./erg.

Tabelul V

Substanţa	Lauril	Teepol	Carbowax 4 000	Carbowax 6 000
Concentraţia	0,063 0,031 0,016	0,25 0,125 0,06	0,03 0,016	0,03 0,016
Kc µF·s/erg	0,01 0,1 0,2	0,005 0,15 0,24	0,01 0,30	0,2 0,3

CONCLUZII

Metoda curbelor electrocapilare de cercetare a stratului dublu electric ce apare la limita mercur-electrolit poate constitui un model experimental de studiu al proprietăţilor substanţelor tensioactive cu largi perspective în domeniul farmaceutic.

Pentru substanţele studiate s-au determinat 6 mărimi proporţionale cu : valoarea adsorbţiei la saturaţie ($\Gamma\infty$), secţiunea moleculei adsorbite ($1/N\Gamma\infty$), două constante A şi B de tip Siskowski, sarcina specifică a Hg(ε) şi capacitatea specifică a substratului dublu electric (c). Aceste mărimi caracterizează substanţele studiate şi ajută la explicarea acţiunii lor ca agenţi de suprafaţă, precum şi la a se prevedea comportarea lor în diverse operaţiuni farmaceutice.

BIBLIOGRAFIE

ATANASIU I. A., FACSKO G. — Electrochimie, principii teoretice, Ed. tehnică, Bucureşti, 1958.

ATANASIU S., JELESCU E. — Detergenţii şi alţi agenţi activi de suprafaţă, Ed. tehnică Bucureşti, 1959.

DUMANSK Y A. V. — Coloizii, traducere din limba rusă, Ed. de stat, Bucureşti, 1949.

ERDEY GRUZ T., SCHAY G. — Chimie fizică teoretică, vol. II, Ed. tehnică, Bucureşti, 1958.

FRUMKIN A. N., BOGOŢKI V. S., IOFA Z. A., KABANOV B. N. — Cinetica proceselor electrodice, Ed. energetică de stat, Bucureşti, 1954.

GESTIRNER F. — *Farm. Ztg.*, 1964, nr. 32.

GOUY G. — Théorie et structure de la double couche électrique, *Ann. phys.*, 1917, vol. 7, p. 129.

HEIFEŢ V. L., AVDEEV D. K., REIŞAHRIT L. S. — Lucrări practice de electrochimie, Ed. tehnică, Bucureşti, 1958.

HEYROVSKY J., KUTA J. — Tratat de polarografie, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1959.

HERBERT HARNED, BENTON OWEN — The Physical Chemistry of Electrolitics Solutions, 1958.

IALINA I. — Emulsiile şi aplicaţiile lor tehnice, Ed. tehnică, Bucureşti, 1961.

KIREEV V. A. — Chimie fizică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1962.

PIROLI G. — *Boll. chim. farm.*, 1964, nr. 5.

WORTHING A.G., GEFFNER J. — Prelucrarea datelor experimentale, traducere din limba engleză, Ed. tehnică, Bucureşti, 1959.

x x x — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr.8, p.479.

x x x — *J.Amer.Pharm.Ass.*, 1964, nr.8

Articol intrat în redacţie la 29.V.1967

Indicele de clasificare : 615 :541.13

RÉSUMÉ

D. Hurduc, N. Bonciocat — L'ADSORPTION À L'INTERFACE MERCURE-ÉLECTROLYTE DE CERTAINES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PHARMACEUTIQUE

On étudie certaines substances d'intérêt pharmaceutique (lauryl-sulfate de sodium, Teepol, Carbowax 4000, Carbowax 6000) au point de vue de leur adsorption à l'interface métal-électrolyte.

On a employé à cette fin la méthode des courbes électrocapillaires de recherche de la double couche électrique qui apparaît à la limite mercure-électrolyte, comme résultat de l'adsorption spécifique. On a abouti à la conclusion que l'adsorption des substances étudiées suit des lois qui peuvent être représentées par des isothermes de type Langmuir.

On a réussi à déterminer, pour les 4 substances, une série de valeurs physiques, parmi lesquelles : une valeur proportionnelle à l'adsorption de saturation, une constante qui caractérise l'activité superficielle, ensuite des charges spécifiques ainsi que la capacité de la double couche. Ces valeurs constituent des constantes physico-chimiques des substances étudiées. Elles offrent la possibilité d'apprécier leurs propriétés superficiellement actives et, par conséquent leur importance dans diverses opérations courantes dans la pratique pharmaceutique.

ZUSAMMENFASSUNG

D. Hurduc, N. Bonciocat — ÜBER DIE ADSORPTION AN DER SCHEIDEFLÄCHE QUECKSILBER-ELEKTROLYT VON STOFFEN PHARMAZEUTISCHER BEDEUTUNG

Einige Stoffe pharmazeutischer Verwendung (Natriumlaurylsulfat, Teepol, Carbowax 4000, Carbowax 6000) werden aus der Sicht ihrer Adsorption an der Zwischenfläche Metall-Elektrolyt untersucht. Zu diesem Zweck wurde das Verfahren der elektrokapillaren Kurven zur Untersuchung der elektrischen Doppelschicht, die als Folge der spezifischen Adsorption an der Grenzfläche Quecksilber-Electrolyt auftritt, angewendet. Verf. gelangten zum Schulss, dass die Adsorption der untersuchten Stoffe nach Gesetzen verlauft, die durch Isothermen vom Langmuir-Typ dargestellt werden können.

Es gelang die Bestimmung einer Reihe physikalischer Grössen für diese Stoffe, u. zw. eine zur Sättigungsadsorption proportionale Grösse, eine Konstante, die kennzeichend ist für die Oberflächenaktivität, dann spezifische Ladungen und schliesslich die Kapazität der elektrischen Doppelschicht. Diese Grösen stellen chemisch-physikalische Konstanten der untersuchten Stoffe dar. Sie bieten die Möglichkeit, die Qualitäten ihrer Oberflächenaktivität und demnach ihren Wert bei verschiedenen laufenden Arbeitsgängen in der pharmazeutischen Praxis zu beurteilen.

SUMMARY

D. Hurduc, N. Bonciocat — ON THE ADSORPTION AT THE INTERFACE MERCURY-ELECTROLYTE OF SUBSTANCES WITH PHARMACEUTICAL PROPERTIES

Several substances of pharmaceutical interest are investigated (sodium laurylsulphate, Teepol, Carbowax 4000, Carbowax 6000) from the point of view of their adsorption at the interface of metal and electrolyte. In this study, the authors made use of, the method of electrocapillary curves of double electrical layer appearing at the interface mercury electrolyte, following specifical adsorption. They conclude that adsorption of the investigated substances develops according to laws that can be best reperesented by isothermes of Langmuir type.

The authors determined, for the above-mentioned four substances, a series of physical parameters such as : a parameter that is proportional to saturation adsorption, a constant that characterizes superficial activity, specifical changes as well as the capacity of the double electrical layer. These parameters are physico-chemical constants of the investigated substances. They permit to evaluate their superficial active qualities and their value in various current operations of pharmaceutical practice.

РЕЗЮМЕ

Д. Хурдук, Н. Бончокат — К ВОПРОСУ АДСОРБЦИИ НЕКОТОРЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ ИНТЕРЕС С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ, НА СОПРИКАСАЮЩИХСЯ ПОВЕРХНОСТЯХ: РТУТЬ — ЭЛЕКТРОЛИТ

Авторы исследовали некоторые, представляющие с фармацевтической точки зрения интерес, препараты (лаурил-сульфат натрия; теепол; карбовакс —4000; карбовакс — 6000) для определения их адсорбции на промежуточных контактных поверхностях: металл-электролит. В этих целях применялся метод электрокапиллярных кривых для исследования двойного электрического слоя, образующегося на границе ртуть-электролит, в результате специфической адсорбции.

Авторы приходят к выводу, что адсорбция исследованных ими веществ происходит согласно законам, которые могут быть представлены изотермами типа Лангмюра.

В отношении четырех исследованных веществ, авторам удалось определить ряд физических величин, среди которых фигурируют следующие: величина пропорциональная насыщенности адсорбции; константа, характеризующая поверхностную активность; специфические зарядки, а также и емкость двойного электрического слоя. Эти величины представляют собой физикохимические константы исследованных авторами веществ и предоставляют возможность оценки их поверхностных активных свойств и, следовательно, возможность оценки их значения при различных, обычных в аптечной практике, манипуляциях.

REFERAT

PROPRIETĂŢILE DE SOLUBILIZARE ALE FENOLILOR BIBAZICI ŞI ALE DIAMINELOR, FAŢĂ DE ALCALOIZII PURINICI, L. Krasnec, M. Struchlik, Čsl. Farm., 1967, vol. 16, nr. 6, p. 274—276

Bazaţi pe unele observaţii referitoare la apariţia de complecşi în sistemele cafeină-rezorcină-apă (L. Merinska, lucrare de diplomă, Bratislava, 1963), fenomen demonstrat refractometric, autorii extind cercetarea, utilizînd, pentru evidenţierea complecşilor, metoda solubilizării. Sistemele testate au fost derivaţi purinici-difenoli (respectiv diamine aromatice şi aminofenoli)-apă.

S-a stabilit solubilitatea cafeinei, 8-metilcafeinei, teofilinei şi teobrominei în apă la 20° şi în soluţii apoase de pirocatehină (0,1—3,5 M), rezorcină (0,1—4,5 M) şi hidrochinonă (0,1—0,5 M). Din rezultatele prezentate în 5 tabele, se observă o netă influenţare a solubilităţii în apă a derivaţilor purinici testaţi, dependent de concentraţia difenolului; de exemplu; faţă de solubilitatea sa în apă (0,068 M g‰) cafeina se dizolvă în proporţia de 1,4 Mol/l în prezenţa pirocatehinei; 2,9 Mol/l în prezenţa rezorcinei, la concentraţia de 3,5 Mol/l a solubilizanţilor.

Din rezultatele prezentate se observă o comportare diferită a derivaţilor purinici faţă de acelaşi difenol; de exemplu: la concentraţie egală, cafeina şi teobromina se solubilizează mai bine în soluţia de rezorcină; 8-metilcafeina şi teofilina în soluţia de hidrochinonă. De asemenea, autorii arată că şi alţi derivaţi fenolici (m-aminofenolul, 4-metilcatecolul, orcinolul), cît şi diaminele aromatice o-, m- şi p-fenilendiamina) influenţează comparabil solubilitatea cafeinei şi 8-metilcafeinei.

În sistemele cafeină-rezorcină-apă şi cafeină-pirocatehină-apă apar cristale dintr-o substanţă care s-a dovedit a fi un complex 1:1, considerat de autori că se datoreşte existenţei punţilor de hidrogen.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 4, anul 1968

Rezultate terapeutice obținute în infecții digestive acute cu Intestopan

VERONICA CĂRUNTU, ILEANA REBEDEA

Lucrare efectuată în Clinica I de boli infecțioase,
Spitalul „Colentina", București

Intestopanul chimioterapic format dintr-un amestec de chinoleină (broxichinoleină), potențat de un derivat de chinaldină (brobenzoxaldină) este cunoscut ca avînd o eficacitate foarte marcată asupra florei tubului digestiv — enterobacteriacee, amebe sau fungi.

Actualmente, se preconizează aplicarea în afecțiunile diareice acute (de etiologie infecțioasă) sau cronice a unui dezinfectant intestinal și a unui antibiotic — terapie drastică ce poate duce la dezechilibre biologice, fenomene de intoleranță sau de sensibilizare — mai ales în tratamente de lungă durată.

Dintre substanțele „dezinfectante" intestinale existente, produsul Intestopan răspunde în mare măsură exigenței actuale ale terapeuticii, atît prin acțiunea sa multiplă, cît și prin calitățile farmacodinamice, conținînd 2 substanțe cu caracter insolubil și neantigenice.

MATERIAL ȘI METODE

În clinica I de boli infecțioase, Spitalul „Colentina" București preparatul a fost administrat la 107 pacienți internați în cursul anilor 1964—1966 cu următoarele afecțiuni :

— enterocolite acute 56 de cazuri
— colite cronice 8 cazuri
— toxiinfecții alimentare 4 cazuri
— dizenterii 20 de cazuri
— icter (prin hepatită sau mecanic) 18 cazuri.

În cursul acestora au apărut tulburări digestive și la un copil cu varicelă și dispepsie secundară.

Variațiile de vîrstă au oscilat între 25 și 80 de ani (majoritatea cazurilor — 85, între 25 și 40 de ani), cu excepția sugarului de 7 luni cu varicelă.

Din totalul de cazuri, după sex, 48 au fost bărbaţi şi 59 femei.

Un număr de 58 de cazuri — din 107 — prezentau în antecedente afectări ale tubului digestiv sau ale anexelor ca : ulcer gastric sau duodenal, colite repetate sau cronice, apendicite cronice, colecistite, hepatite, neoformaţii.

Investigarea bolnavilor a inclus : examinarea obligatorie clinică şi coprologică, iar în unele cazuri examene speciale : rectoscopii — 23, radiografii gastrointestinale — 8, irigoscopii — 3 şi chimism gastric — 2.

Agentul patogen nu a fost pus în evidenţă decît la 8 bolnavi din 107, şi anume : tulpini de *Shigella (3 Shigella sonnei şi 2 Shigella flexneri)*, 2 tulpini de *Salmonella paratiphi* B şi o tulpină de stafilococ patogen.

Instituirea tratamentului s-a făcut între a doua şi a 5-a zi de boală.

Dozele indicate au variat de la 750 la 1 500 mg/24 de ore, divizate în trei prize.

Datele obţinute s-au comparat cu acelea ale unui lot martor de 30 de bolnavi (20 de enterocolite acute, 10 toxiinfecţii alimentare) care n-au primit decît tratament simptomatic.

REZULTATE

În lotul tratat cu Intestopan, ameliorarea clinică a fost evidentă în 78,7% din cazuri — în 24—27 de ore (cu dispariţia febrei, a diareei, colicilor intestinale etc.). Rezultate neclare (incerte) au existat în 21 de cazuri (19,5), acolo unde tratamentului cu Intestopan i s-a adăugat un tratament cu antibiotic, fie cu spectru larg : cloramfenicol, tetraciclină, fie un antibiotic greu resorbabil : neomicină, polimixină, colimicină.

S-au menţionat 2 eşecuri clinice, la care s-a produs recrudescenţa simptomatologiei.

Nu s-a observat nici o stare de purtător de germeni în convalescenţă.

În lotul martor, simptomatologia s-a redus mai lent (dublu faţă de primul lot), între 2 şi 6 zile, în medie în 4 zile.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Cercetările noastre asupra intestopanului au arătat că produsul a fost foarte activ în tratamentul tulburărilor digestive cele mai diverse. Acest efect se aplică prin concentrarea mare în lumenul intestinal, precum şi prin dispersia fină pe toată suprafaţa mucoasei acestuia.

Într-un mare număr de cazuri — 84, fenomenele clinice s-au ameliorat rapid în 24—48 de ore, rezultate neobţinute la lotul martor decît cu întîrziere.

De remarcat că ameliorarea clinică a survenit chiar în cazuri severe existente. Cele 2 eşecuri s-au recoltat din cazuri cu bogat trecut digestiv şi unde credem că doza administrată şi timpul de tratament au fost suficiente.

S-a observat efectul favorabil al administrării concomitente cu Intestopan a unei medicaţii antispastice şi de susţinere.

Efectele secundare au fost observate în toate cazurile.

Considerăm că produse ca „dezinfectantele intestinale" de tip intestopan sînt necesare în tratamentul multor afecțiuni digestive acute și cu unele avantaje față de terapia cu antibiotice.

BIBLIOGRAFIE

ALBANO O., BENVESTITO V., PARCELLI O. — *Praxis*, 1962, vol. 32, p. 815.
BALȘ M. și colab. — *Viața med.*, 1966, nr. 9, p. 619.
BRAK A. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1962, nr. 12, p. 144.
EL-ROOLY A. și colab. — *J. trop. Med. Hyg.*, 1962, nr. 65, p. 120.
FELBER R. — *Praxis*, 1963, nr. 32, p. 986.
HOLZ J. — *Rev. Ther.*, 1962, nr. 11, p. 488.
RISTIC L. — *Med. Pregl.*, 1962, nr. 15, p. 551.
SALEM H. H., SHAFEI A. Z., ABAJA H. H. — *J. trop. Med. Hyg.*, 1962, nr. 65, p. 68.

Articol intrat în redacție la 13.XII.1966.

Indicele de clasificare: 615.777—035.1 Intestopan: 616.3—002.7.

REFERAT

PROBLEMA INCOMPATIBILITĂȚILOR MEDICAMENTULUI MODERN, **J. C. Krantz Jr.**, Amer. J. Pharm., 1967, vol. 139, nr. 3, p. 115—121

O prescripție incompatibilă este aceea care invalidează scopul terapeutic urmărit. Prescripțiile incompatibile pot fi împărțite în trei categorii: chimice, farmaceutice și terapeutice. Primele două au o importanță mai redusă și ele privesc modificările chimice și fizice care pot avea loc între ingredientele unei rețete. Cu toate că poliprescripția în mare parte a dispărut, a apărut medicația cu mai multe medicamente pentru același pacient, avînd ca rezultat deseori incompatibilitatea terapeutică, periclitînd sănătatea lui.

Digitala mărește contracția mușchiului cardiac și o contractibilitate crescută este mediată de mobilizarea Ca^{2+} și modificarea raportului Na^+/K^+. Ionii de calciu acționează sinergic cu digitala și poate antrena moartea. Din contră, în intoxicația digitalică EDTA Na_2 este considerat ca cel mai bun antidot, căci, complexînd Ca^{2+}, îi scoate din circulație și micșorează efectul digitalei.

Depliția K^+ prin folosirea tiazidelor diuretice în terapia cu digitală modifică echilibrul electrolitic, conducînd la o stare de intoxicație. Deficiența se suplimentează prin aport de KCl. Tiazida are acțiune diabetogenă și reține acidul uric, prima ca rezultat al depliției K^+, iar a doua este frecvent la gutoși.

O altă incompatibilitate este aceea a ingerării concomitente a alcoolului și a unui medicament. Reacția alcool-disulfiram este bine cunoscută (scăderea presiunii sanguine, tulburări gastrointestinale și slăbiciune) și s-a observat și la alte medicamente. Tolbutamida dă același tip de sindrom. De asemenea nitroglicerina.

Sinergismul dintre acțiunea narcotică a alcoolului cu depresanți ai sistemului nervos central poate să producă coma sau moartea prin depresiune respiratorie (barbiturice, meprobamat, derivați de fenotiazină).

Probenecidul suprimă resorbția tubulară a uraților, iar salicilații ajută la eliminarea lor. Totuși salicilații coboară pragul renal pentru acidul uric. Folosite împreună, eliminarea uratului este diminuată, deoarece mecanismul lor de acțiune se antagonizează mutual.

Inhibitorii M.A.O. (Parnat, Nardil) folosiți pentru stimularea psihică dau multe tipuri de incompatibilități. Ei măresc concentrația de noradrenalină și serotonină în creier. Asociați cu un stimulent psihic (Imipramină), dau efecte nedorite, care includ: agitație psihomotorie, convulsii clonice și posibil moartea. Tirozina din diverse alimente (brînză) este convertită la catecolamine și deoarece enzimele sînt inhibate, se produce o ridicare a presiunii sanguine cu fibrilație ventriculară. Inhibitorii M.A.O. exagerează acțiunea depresantă a meperidinei, întrucît aceasta nu mai

poate fi detoxifiată prin demetilare, proces care include aceeași enzimă, însă care este inhibată.

Anestezierea unui subiect care a ingerat reserpină duce la un sindrom hipotensiv, răspuns datorat, în parte, liberării de catecolamine. Antidotul natural este noradrenalina sau mafentermina.

Clorura de succinilcolină este folosită ca relaxant muscular în anestezie și terapia convulsiilor în psihiatrie. Acțiunea ei diminuă prin hidrolizarea ei de către pseudocolinesteraza plasmatică. La circa 1 : 3 000 dintre pacienți se găsește o pseudocolinesterază atipică și este periculos să se administreze medicamentul acestora. Aceasta se poate recunoaște *in vitro*, prin faptul că dibucaina nu inhibă activitatea sa.

O altă incompatibilitate terapeutică, de origine biochimică, derivă dintr-o deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază din eritrocite. Ea apare la 10% dintre negrii americani. La administrarea de primachină (antimalaric) se produce o anemie hemolitică. Proba de laborator se bazează pe imposibilitatea eritrocitelor de a reduce methemoglobina în prezența albastrului de metilen, în condiții aerobe. La astfel de indivizi, anemia hemolitică este produsă și de sulfonamide, nitrofurani, fenacetină, menadionă și cloramfenicol.

Multe medicamente pot străbate bariera placentară, iar fătul nu are încă dezvoltate sistemele enzimatice necesare pentru detoxifierea lor. Dozele repetate de iodură folosite în astm și în hipertiroidism sînt contraindicate la femeile însărcinate, deoarece glanda tiroidă a fătului acumulează iodul în a 12-a săptămînă de gestație și poate produce oprirea respirației după nașterea copilului.

Hipersensibilitatea gastrointestinală și ulcerul sînt surse constante de intoleranță la medicament. Acidul acetilsalicilic este un slab iritant gastric. Doze mari pot să ducă la ulcerație și sîngerare a tractului gastrointestinal. Pentru evitarea acestui neajuns, aspirina este asociată cu glicinat de aluminiu și ea este mai repede absorbită. Butazolidina este, de asemenea, un iritant gastrointestinal, iar terapia cu steroizi poate să agraveze un proces ulcerativ.

I. Popa

FARMACIA
vol. XVI, nr. 4, anul 1968

Studiul comparativ al ambalajelor de mase plastice folosite pentru comprimate şi drajeuri

OTILIA BUGNARIU, ADRIANA POPOVICI

Lucrare efectuată la Catedra de tehnologia formelor farmaceutice, I.M.F. Cluj (conducător : prof. V. CIOCĂNELEA)

Răspîndirea şi atenţia de care s-au bucurat şi se bucură în continuare masele plastice au depăşit cu mult nivelul de curiozitate de laborator. De la apariţia primei substanţe macromoleculare denumită astăzi generic mase plastice — nitratul de celuloză (1868) — se împlinesc în curînd 100 de ani.

În practica farmaceutică aceste substanţe, vizînd mai ales recipientele, ambalajele, reprezintă o rezolvare estetică, comodă şi mai ales economică a problemei prezentării formelor farmaceutice şi în special a celor de nivel industrial, producîndu-se prin aceasta o serioasă concurenţă sticlei.

Condiţiile de calitate pe care trebuie să le îndeplinească materialele plastice pentru a putea fi aplicate scopurilor farmaceutice, precum şi verificarea acestora sînt probleme mult dezbătute în literatura de specialitate şi chiar în unele farmacopee.

Măsura în care ambalajele de materiale plastice permit fenomenul de sorbţie, schimbul reciproc dintre adjuvanţii adăugaţi de obicei materialelor plastice şi conţinutul ambalajelor, permeabilitatea faţă de gaze, vapori de apă, microorganisme, radiaţii depind în mare măsură de natura lor, proprietăţile fizico-chimice, procedeul de fabricaţie, condiţiile de folosire.

Îmbătrînirea sau degradarea ireversibilă a materialelor plastice este un factor care la sticlă, metale poate fi neglijat. Materialele plastice evoluează spre îmbătrînire spontan, datorită continuării unor reacţii fizico-chimice lente, formării unor tensiuni interne sau sub influenţa unor factori de mediu de naturi diferite, ca temperatura, lumina, unii tensioactivi, umiditatea, avînd ca urmare mărirea permeabilităţii, fisurarea, diminuarea transparenţei, formarea de produşi toxici etc., cu alte cuvinte modificarea calităţilor iniţiale. Aceste proprietăţi ale materialelor plastice au un rol hotărîtor în aplicabilitatea lor farmaceu-

tică, afectînd mai ales preparatele lichide. Se remarcă o exigenţă deosebită faţă de recipientele destinate soluţiilor perfuzabile şi injectabile. În cazul pulberilor, comprimatelor şi drajeurilor, unele dintre fenomenele posibile între ambalaj şi conţinut sînt mai atenuate sau sînt practic ca şi inexistente ca de exemplu : reacţiile de schimb chimic, permeabilitatea, modificările de pH, sorbţia etc.

Obiectivul acestui studiu a fost verificarea comparativă a închiderii cutiilor folosite în industria locală de medicamente ca şi măsura în care sistemul de închidere protejează conţinutul de influenţa factorilor externi şi în special influenţa climatului specific unor anotimpuri sau zone geografice. S-a căutat să se stabilească dacă este adecvată şi în ce condiţii înlocuirea unora dintre ambalajele mai puţin economice cu altele mai avantajoase din acest punct de vedere, fiind în acelaşi timp şi mai moderne.

Problema care se ridică în cazul cutiilor este mai ales aceea a închiderii lor. Referitor la aceasta, F.R. VIII precizează că sistemele de închidere, respectiv capacele, trebuie să protejeze conţinutul de influenţa factorilor externi. Izolarea de mediul extern a unui preparat se face printr-o „bună închidere" a recipientului sau ambalajului, potrivit căreia se evită impurificarea din exterior ca şi modificările conţinutului, datorite proprietăţilor acestuia : pierderea apei de cristalizare, fixarea umidităţii, a bioxidului de carbon, reacţiile cu oxigenul etc. (2). Singurele comprimate pentru care F.R. VIII prescrie conservarea în „vase bine închise" sînt acelea de digitală, restul comprimatelor şi drajeurilor trebuie să se conserve în ambalaje corespunzătoare care să le asigure stabilitatea.

MATERIAL ŞI METODĂ

Ambalajele în care au fost prezentate şi predate circulaţiei comprimatele şi drajeurile, luînd în considerare ultimii 6—7 ani, sînt : tuburile şi borcanele de sticlă, cutiile din aminoplast, polistiren şi polistiren cu capac elastic de polietilenă.

Fabrica de medicamente a înlocuit treptat şi în ordinea enunţată mai sus ambalajele, ajungînd să folosească pentru comprimate şi drajeuri aproape exclusiv polistirenul şi polietilena, mobilul principal în această înlocuire fiind cel economic — coborîrea preţului de cost.

Ambalajele experimentate au fost :

— borcanul de sticlă ;

— cutia de aminoplast cu capac din acelaşi material, închis prin înşurubare ;

— cutia plată din polistiren, cu capac de polistiren ;

— cutia înaltă uşor cilindro-conică de polistiren, cu capac de polietilenă elastică.

S-a acordat o atenţie deosebită sistemului de închidere care a fost de la caz la caz : dopul de plută şi cauciuc ca atare sau parafinat, capacul înşurubat sau închis numai prin apăsare (polietilenă) ca atare sau asigurat fie prin parafinare, fie printr-o banderolă de celofan cu adeziv. S-a considerat ca martor de închidere etanşă pentru sticlă o fiolă în care a fost introdusă şi închisă substanţa test. Pentru cutiile din material plastic, martorul a fost obţinut prin lipirea capacului cu solvent organic.

Felul închiderii ambalajelor în acest experiment este acel practicat și de fabrica de medicamente, reflectînd preocuparea fabricii de a asigura prin unele procedee o închidere diferențiată în funcție de climat și de sensibilitatea preparatelor galenice. Livrările de comprimate și drajeuri destinate unor regiuni cu umiditate relativă excesivă (70—80%), cum sînt Regiunile Galați, Constanța etc. se fac în ambalaje parafinate. Parafinarea este destul de laborioasă și deci neeconomică, iar desfacerea ambalajului de către consumator este greoaie, în același timp fiind, în unele cazuri, lipsită de temei, cum s-a dovedit în urma unui studiu întreprins de A. Bauer și colab. (3).

Cunoscut fiind faptul că degradarea produselor ambalate nu este în funcție numai de felul de ambalare, ci de însăși rețeta tehnologică, s-au folosit în experimentările făcute substanțe ale căror cauze și modificări să fie binecunoscute, iar interpretarea lor să poată fi făcută cu certitudine.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Metoda de experimentare care s-a practicat în acest studiu este asemănătoare cu procedeul de verificare al permeabilității (1). Aceasta se bazează pe conservarea în anumite condiții a substanțelor test conținute în ambalajele în studiu, închise diferit și observarea modificărilor survenite după o anumită perioadă, fie prin compararea aspectului cu al martorului, fie prin determinare cantitativă.

Ca substanțe test s-au folosit :

— Sulfatul de magneziu cristalizat ($7H_2O$), cu un conținut în apă de 50,49%, determinat prin dozare (2) (teoretic 51,11% apă). În acest caz, s-a urmărit pierderea procentuală de apă, prin dozare complexonometrică, cu soluție de EDTA Na 0,05 M în prezența negrului de eriocrom.

— Amestecul de iodură de potasiu cu 0,01% albastru de metilen bine omogenizat ; probelor li s-a determinat intensitatea colorației comparativ cu martorul, precum și aspectul substanței.

— Iodură de potasiu cu cristale de albastru de metilen dispuse pe suprafața substanței ; s-a urmărit dacă s-a modificat substanța din jurul cristalului de albastru de metilen.

— Bromură de calciu cristalizată cu cristale de albastru de metilen dispuse pe suprafața pulberii.

— O soluție de metiloranj indicator introdusă în cutiile de analizat, apoi imersarea acestora în soluție de acid clorhidric 1%.

— O soluție de fenolftaleină alcoolică introdusă în cutiile de analizat și apoi dispunerea acestora într-un exsicator cu vapori de amoniac.

Cu excepția ultimelor două situații, ambalajele ca și martorii, conținînd substanțele test, au fost supuse, după caz, unor factori care au căutat să reproducă condițiile normale de stocare, precum și acelea caracteristice unor zone de climat excesiv (4), conform realității din țara noastră, ca și unele situații speciale, cum ar fi temperatura în jur de 100°. Un climat cu umiditate excesivă (70—80% umiditate relativă) corespunzînd zonelor muntoase, maritime, dunărene sau anotimpurilor ploioase s-a realizat cu ajutorul unui exsicator saturat cu apă la temperatura normală. Un climat cu căldură excesivă (30—50°)

și lumină excesivă, specific cîmpiilor sudice în timpul verii, cu umiditate relativă scăzută, s-a realizat într-un termostat prevăzut cu un bec de 100 w, 3 000 lucși. Probele au fost conservate în aceste condiții 3 luni. Comportamentul substanțelor test pentru fiecare ambalaj în parte — supuse agenților menționați — se poate urmări în tabelele I și II.

Tabelul I

Situația ambalajelor în cazul testului cu sulfat de magneziu cristalizat

Felul ambalajului	Pierderea procentuală de apă la: Temperatura camerei	Temperatură de 50° bec 100 w	Etuvă 105°
Cutie polistiren ca atare	1,514	8,907	nu rezistă
Parafinată	2,242	2,54	nu rezistă
Banderolă	1,85	4,96	nu rezistă
Martor (lipit)	0,514	6,483	nu rezistă
Cutie polistiren, capac de polietilenă ca atare	3,2	7,392	**nu rezistă**
Parafinată	1,19	7,51	**nu rezistă**
Banderolă	0,36	14,968	**nu rezistă**
Martor (lipit)	0,302	4,906	**nu rezistă**
Cutie aminoplast ca atare	1,029	6,180	31,51
Parafinată	0,545	5,01	—
Flacon de sticlă tip penicilină cu dop de plută	0,1	0,38	34,95
Cu dop de plută parafinat	1,19	0,22	36,49
Cu dop de cauciuc	1,19	0,61	33,95
Martor (fiolă suflată)	0	0	0

DISCUȚIA REZULTATELOR

Oricare a fost testul sau metoda de apreciere, ambalajul de sticlă se situează net superior din punctul de vedere al posibilității de închidere și al calității acesteia. Închiderea cu dop de plută este nesatisfăcătoare în cazul substanțelor delicvescente sau cînd nu este asigurat prin legare în cazul temperaturilor mai ridicate (105°).

În privința celor 3 feluri de cutii din mase plastice, din construcția lor, din felul capacelor, din faptul că se confecționează și se livrează comasate separat cutiile, separat capacele, se poate vedea că cea mai corespunzătoare din punctul de vedere al unei închideri cît mai bune este cutia plată de polistiren cu capacul din același material. Între cele 3 cutii de mase plastice se poate stabili următoarea situație: chiar prin închiderea simplă fără parafinare sau fără asigurarea etanșeității prin aplicarea unei banderole, cutiile plate asigură cea mai bună închidere.

Cutiile de aminoplast se comportă cel mai necorespunzător, mai ales la umiditate, cedînd colorant, pătîndu-se în interior (testul cu substanțe delicvescente, higroscopice). Parafinarea acestor cutii sau aplicarea de banderolă este dificilă și fără eficiență.

Cutia cilindro-conică de polistiren cu capac elastic de polietilenă se situează intermediar. Sistemul ingenios de închidere printr-o simplă

presare a capacului elastic pe cutie este foarte expeditiv, și asigură o închidere suficient de bună, în funcție de potrivirea mai mult sau mai puțin exactă, accidentală a diametrelor. Din acest motiv, atît la temperatura normală, cît și la temperatura pînă la 50°, ca și sub influența umidității, experimentările au arătat că acest ambalaj este mai puțin corespunzător, decît cutia plată, neetanșeitatea fiind în acest caz mai frecvent posibilă.

În ceea ce privește procedeele de asigurare a etanșeității capacului, fie prin parafinare, fie prin aplicarea unei banderole, în metode

Tabelul 11

Comportamentul ambalajelor în cazul umidității excesive. Teste cu bromură de calciu, iodură de potasiu, albastru de metilen și indicator de pH

Felul ambalajului	Exsicator cu apă (umiditate 74%)			Soluție metiloranj imersare în HCl 1% (soluție)	Soluție de fenolftaleină. Expunere la amoniac (gaz)
	KI + 0,1% albastru de metilen (omog.)	KI + albastru de metilen	$CaBr_2$ + albastru de metilen		
Cutie de polistiren cu capac de polietilenă ca atare	+++	+++	++++	viraj acid ! ! !	Colorare ! ! !
Parafinată	+++	++	+++	viraj acid !	Colorare !
Banderolă	++	++	++++	nemodificat	Colorare !
Martor (lipit)	+	++	++++	viraj acid !	Colorare !
Cutie polistiren plată ca atare	+	++	++++	viraj acid !	Colorare !
Parafinată	++	++	+++	nemodificat	Incoloră
Banderolă	+	++	+++	nemodificat	Incoloră
Martor (lipit)	0	+	+++	nemodificat	Incoloră
Cutie de aminoplast ca atare	++++	++++	++++	viraj acid	Colorare (roșie)
Parafinată	+++	+++	++++	viraj acid	Incoloră
Banderolă	++++	+++	++++	viraj acid	Colorare (roșie)
Flacon de sticlă tip penicilină cu dop de plută	0	0	+++	viraj acid	Incoloră
Cu dop de plută parafinat	0	0	0	nemodificat	Incoloră
Cu dop de cauciuc	0	0	0	nemodificat	Incoloră

0 = nemodificată față de martor.
+ = ușor modificată, aderentă, ușor colorată în albastru.
++ = aglomerată, cu aspect umed, mai colorată ca martorul.
+++ = lichefiată parțial.
++++ = complet lichefiată.
! ! ! = colorare în interval de 3 zile
! = colorare în timp.

aplicabile la cutiile de polistiren plate și la cele înalte cu capac de polietilen nu se observă — pe baza datelor experimentale — mari diferențe, ambele procedee neasigurînd o protecție pe măsura sticlei, dar, față de ambalajul închis simplu, prezintă un avantaj care nu trebuie neglijat. Comparativ, banderola de celofan cu adeziv este puțin mai eficientă decît parafinarea în toate cazurile, cu excepția testului cu substanță delicvescentă.

CONCLUZII

1. Se poate considera ca ambalaj cu maximă eficienţă în izolarea faţă de unii din agenţii mediului extern, cu posibilitate de bună închidere, flaconul de sticlă prevăzut cu dop de sticlă parafinat sau închis cu dop de cauciuc. Industria de medicamente foloseşte acest sistem de amblare exclusiv pentru comprimatele de frunză de digitală, încadrîndu-se în obligaţia impusă de farmacopee ca acestea să se păstreze „în vase bine închise".

2. Dintre ambalajele de aminoplast, polistiren şi cutie de polistiren cu capac elastic de polietilenă, cutia plată din polistiren cu capacul de asemenea din polistiren este cea mai corespunzătoare, oferind şi posibilitatea de a fi, prin aplicarea unei banderole cu adeziv, un ambalaj estetic şi suficient de izolant faţă de unii dintre agenţii de mediu, cum sînt umiditatea şi căldura excesivă. În condiţii obişnuite de stocare, acest ambalaj asigură o izolare mulţumitoare pentru comprimate şi drajeuri, care nu prezintă sensibilitate specială.

3. Asigurarea etanşeităţii prin parafinare sau banderolă de celofan cu adeziv prezintă o eficienţă, mai ales prin al doilea procedeu, cu condiţia să se execute corect. Deoarece aceste procedee constituie pentru consumator o oarecare dificultate la deschiderea ambalajului, se recomandă să se practice numai cînd realitatea o impune (3). Cutiile de polistiren şi polietilenă nu se pot steriliza prin procedee care reclamă o temperatură de peste 70—100°.

4. Masele plastice oferă o excepţională posibilitate în rezolvarea problemei ambalării corespunzătoare a unor forme farmaceutice, dintre care comprimatele, drajeurile beneficiază din plin, ambalajele din materiale plastice fiind folosite aproape în exclusivitate. O judicioasă alegere a naturii ambalajului şi modalităţii de ambalare poate asigura majorităţii comprimatelor şi drajeurilor o conservare şi o prezentare excepţională, cu condiţia ca motivele de ordin economic să ţină seama de criterii obiective, ştiinţifice.

BIBLIOGRAFIE

1. AUTIAN J. — *J. pharmac., Sci.*, 1963, nr. 1, p. 2 şi 1963, nr. 2, p. 105.
2. * * * — F. R. VIII.
3. BAUER A., ARGINTEANU A., PAVEL E., AGNESE N. — Aspecte asupra conservării unor specialităţi farmaceutice în Regiunea Galaţi (comunicare la Conferinţa reg. Galaţi, octombrie 1966).
4. NENIŢESCU C. D. — Chimie generală, Bucureşti, 1963, p. 362.
5. PANDULA E., TAKŢCS G. — Iparigyógyszerészet, Budapesta, 1964.
6. PARROT E. — *J. Amer. pharm. Ass.*, 1966, nr. 2, p. 73—76.
7. NEUWALD F. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1965, nr. 105, p. 252.
8. DUBOIS P. — *Prod. pharm.*, 1966, nr. 2, p. 53.
9. LEFAUX R. — *Ibidem*, 1966, nr. 5, p. 201.
10. MARTIN F. — Ibidem, 1966, nr. 11, p. 546.

Articol intrat în redacţie la 13.XI.1967.

Indicele de clasificare : 615.415.7 : 615.412

DIN ACTIVITATEA U. S. S. M.

SECŢIILE DE FARMACIE

FILIALA IAŞI

Şedinţa din 19 septembrie 1967

1. *D. Cotiga:* „Stabilitatea antibioticelor în diverse forme farmaceutice".
2. *Gh. Ghimicescu, Florica Dima, V. Dorneanu:* „Noi peniciline de semisinteză; obţinerea fenilalanilpenicilinei".
3. *Camelia Ghimicescu, D. Bujor:* „Noi peniciline de semisinteză: obţinerea 6-(p-metoxi)-cinamilpenicilinei sodice".

Şedinţa din 31 octombrie 1967

1. *I. Selmiciu, S. Ciulei:* „Piperazina şi derivaţi piperazinici folosiţi în medicină".
2. *Ecaterina Hurjui:* „Eficienţa stocurilor de mărfuri în desfăşurarea procesului circulaţiei medicamentelor din reţeaua farmaceutică".

Şedinţa din 22 noiembrie 1967

1. *I. Selmiciu, E. Grigorescu, A. Bauer:* „Tuberculostatice de sinteză".
2. *S. Ciulei:* „Analiza apelor minerale de la Oglinzi (Tîrgu Neamţ)".
3. *Eliza Gaiţeanu:* „Scurtă informare asupra lucrărilor Consfătuirii de farmacie de la Timişoara, din septembrie 1967.

Şedinţa din 28 decembrie 1967

1. *I. Selmiciu, E. Grigorescu, S. Caufman, W. Untermann, M. Dumitrache, T. Mironeanu:* „Folosirea steroizilor în dermatologie".
2. *Elena Surdeanu, Elena Gaiţeanu, Ana Verbuţă, V. Zvorişteanu:* „Contribuţii la studiul colirelor cu cloramfenicol".

FILIALA GALAŢI

SUBFILIALA GALAŢI

1. *E. Pavel:* „Probleme de deontologie şi organizare farmaceutică".
2. * * * : „Calitatea medicamentului la nivelul farmaciilor din Regiunea Galaţi".
3. *R. Zitti:* „Cartarea plantelor medicinale în Republica Socialistă România".
4. *Gh. Stoica:* „Organizarea şi raţionalizarea locului de muncă".

5. *Georgeta Popa, A. Iarosz, V. Popa:* „Studiul aspectelor nefiziologice al soluţiilor pentru nas, contribuţii la îmbunătăţirea calităţii lor".
6. * * * : „Medicamente cardiovasculare".
7. * * * : „Consideraţii asupra înlocuirii vaselinei din unguente cu liniment aleo-calcar".
8. *V. Stănescu:* „Medicamente utilizate în tratamentul bolilor de ficat".
9. *Charlotte Weisman:* „Accidente şi toxicitatea antibioticelor".
10. * * * : „Incompatibilitatea unor forme medicamentoase în terapia dermatologică".
11. *Claudia Papazu:* „Conservanţi şi importanţa lor la prepararea formelor medicamentoase".
12. * * * : „Dezagregarea comprimatelor şi drajeurilor la masa de analiză".
13. *Marcela Bauer:* „Aplicarea metodei de analiză cromatografică".
14. *N. Agnezi:* „Contribuţii la studiul poluării cu gaze a unui centru industrial".
15. *Ecaterina Vasiliu:* „Flora şi curiozităţile ei".
16. *Zoe Niculescu:* „Metode noi de analiză asupra plantelor medicinale".
17. *A. Bauer, I. Gaiu:* „Lucrările de cartare a plantelor medicinale din Raionul Focşani".
18. *I. Gaiu:* „Plante acvatice şi subacvatice în Regiunea Galaţi".

SUBFILIALA BRĂILA

1. *P. Serafimov, N. Coboleanu:* „Acţiunea medicamentelor utilizate în psihiatrie şi medicamentele noi".
2. *Veronica Ovezea, E. Filipescu:* „Medicamente homostatice şi acţiunea lor".
3. *Mariana Popescu:* „Probleme la prepararea soluţiilor injectabile".
4. * * * : „Rezolvarea unor probleme de receptură".
5. *Adelina Scărlăteanu:* Substituenţi macromoleculari ai plasmei".
6. *A. Teodoru, I. Vintilescu:* „Consideraţii pe marginea utilizării antibioticelor şi aspecte clinice".
7. *Ch. Susman:* „Sulfamide noi în terapeutică".
8. *Maria Constantinescu:* „Aspecte ale activităţii la masa de analiză".
9. *A. Buhoci:* „Comentarii chimice şi biochimice referitoare la cîteva elemente biocatalitice din grupul vitaminelor B".
10. *P. Serafimov:* „Produse vegetale folosite în medicina populară".
11. *F. Bălan:* „Plante folosite în helmintiază în medicina populară".

SUBFILIALA FOCŞANI

1. *P. Munteanu, E. Oprescu, Paula Antohi:* „Receptura cu antibiotice; discuţia celor mai frecvente formule de colire, unguente, supozitoare şi ovule cu antibiotice".
2. *Elena Vărzaru:* „Liofilizarea, aplicaţii în industria farmaceutică şi farmacie".
3. *Lucia Dimitriu:* „Prepararea corectă a soluţiilor extractive apoase şi a apelor aromatice".
4. *E. Oprescu:* „Prepararea medicamentelor prin extracţia alcoolică şi hidroalcoolică la nivelul farmaciilor".
5. *St. Tomulescu:* „Plante medicinale înscrise în F.R.VIII, criterii de identificare şi control la nivelul farmaciilor".
6. *Margareta Bărbulescu:* „Prepararea unor formule pentru folosirea în practica otorinolaringologică".
7. *P. Munteanu, Al. Stavrache, N. Călianu:* „Substanţe macromoleculare înlocuitoare de plasmă şi folosirea lor în clinică".

SUBFILIALA TECUCI

1. *Ileana Chiriţă:* „Studiul farmacognostic al plantei *Equisetum maximum*".
2. *Gh. Macarie:* „Radioizotopii, medicamente ale viitorului".
3. *Ana-Maria Filipescu:* „Receptura cu produşi corticosteroizi".

SIMPOZION

Organizat de laboratoarele Beecham (Anglia) cu tema „Penbritin şi penicilinele de semisinteză"

Bucureşti, 10 ianuarie 1968)

În ziua de 10 ianuarie 1968 a avut loc în Sala de lectură a Institutului de documentare tehnică un simpozion cu tema: „Penbritin şi penicilinele de semisinteză", organizat de Laboratoarele Beecham (Anglia), cu sprijinul întreprinderii Publicom.

Lucrările simpozionului au fost prezidate de prof. dr. doc. P. Ionescu-Stoian, directorul Institutului pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, care, în cuvîntul de deschidere, a subliniat importanţa pentru terapeutică a penicilinelor de semisinteză, precum şi contribuţia substanţială a Laboratoarelor Beecham la descoperirea nucleului penicilanic şi la elaborarea unei serii de foarte importante peniciline de semisinteză, pornind de la acest nucleu.

În continuare, dr. E. A. P. Croydon, şeful Departamentului de cercetări clinice al Laboratoarelor Beecham, a expus raportul: „Direcţiile mari ale cercetării în domeniul penicilinelor noi".

După ce a trasat, în linii mari, istoria descoperirii acidului 6-amino-penicilanic, dr. Croydon a prezentat cele patru direcţii principale ale cercetării după izolarea acestui acid, şi anume:

1. obţinerea de noi peniciline orale (penicilina V şi feneticilina), active în infecţiile cu germeni gram-pozitivi;

2. descoperirea unei peniciline rezistente la acţiunea penicilinazei stafilococice (meticilina, oxacilina şi cloxacilina);

3. punerea la punct a unei peniciline cu spectru larg (ampicilina, comercializată sub denumirea Penbritin);

4. realizarea unei peniciline purificate, din care s-a eliminat o fracţiune proteinică presupusă a fi alergenă (Purapen).

Drept introducere la comunicarea următoare a fost prezentat filmul ştiinţific de scurt metraj „Bronşita cronică".

Dr. D. R. May, profesor adjunct de bacteriologie de la Institutul de boli pulmonare din Londra, a vorbit despre „Tratamentul cu ampicilină al bronşitelor cronice".

Prezentînd cîteva rezultate spectaculoase obţinute prin utilizarea unor doze mari de ampicilină în bronşitele cronice supurative, dr. D. R. May conchide că eficacitatea tratamentului depinde în întregime de realizarea, în secreţiile bronşice, a unor concentraţii antibiotice suficient de mari pentru a omorî germenii responsabili de infecţie.

A doua parte a simpozionului a fost rezervată raportorilor români.

Prof. dr. doc. C. Anastasatu, de la Institutul de ftiziologie din Bucureşti, a comunicat experienţa sa cu Penbritin în infecţiile respiratorii secundare tuberculozei pulmonare; prof. dr. doc. Maria Franche, de la Clinica de boli contagioase din Iaşi, experienţa sa cu acelaşi antibiotic în bolile infecţioase; dr. Gabriel Vasiliu, de la Clinica de pediatrie a Spitalului nr. 2 M.T.Tc. din Bucureşti, despre utilizarea Penbritin-ului în pielonefritele acute la copii şi unele pneumopatii acute la sugari.

În încheierea rapoartelor, dr. Croydon a vorbit despre carbenicilină (comercializată sub denumirea de Pyopen), o nouă penicilină realizată de Laboratoarele Beecham, activă faţă de *Pseudomonas pyocyanea*.

La discuţii au luat cuvîntul prof. M. Balş, dr. Gabriel Vasiliu, prof. R. Păun, dr. Sache.

La lucrările simpozionului au participat reprezentanţi ai Ministerului Sănătăţii şi Ministerului Industriei Chimice, cadre didactice, cercetători, medici şi farmacişti din reţea.

Lucrările acestui simpozion, cu o temă foarte actuală pentru terapeutică, au trezit un viu interes în cercurile medico-sanitare din ţara noastră.

Prof. P. Ionescu-Stoian

HAGERS HANDBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN PRAXIS. ERSTER BAND, ALLGEMEINER TEIL (MANUALUL LUI HAGER DE PRACTICĂ FARMACEUTICĂ, VOL. I, PARTEA GENERALĂ

P. H. List, L. Hörhammer

Ediţia a 4-a, 1 270 p., Ed. J. Springer, Berlin, 1967

Prin colaborarea unor personalităţi renumite, a apărut, în 1967, cea de a 4-a ediţie a cunoscutului manual a lui Hager de practică farmaceutică, incluzînd partea de generalităţi şi prima parte cu 9 grupe de medicamente aranjate după acţiunile lor. Volumul cuprinde în total 1 270 p.

Partea generală (1—772) conţine generalităţi asupra controlului medicamentelor şi preparate, examinări de ordin fizic, metode de determinări optice, distribuţia în contracurent, cromatografie, generalităţi asupra cercetării chimice, analiza titrimetrică, determinarea concentraţiei ionilor de hidrogen, redoxometrie, polarografie, cercetarea grăsimilor, cerurilor şi a eterouleiurilor, determinări privind drogurile şi preparate de droguri şi cercetarea microscopică a acestora, izotopi radioactivi, cercetări chimico-fiziologice (analiza produselor biologice umane) şi o tabelă de reactivi uzuali.

La fiecare dintre capitolele amintite sînt indicate tehnicile de cercetare, calitativă şi cantitativă, instrumentarul sau aparatura necesară, dîndu-se şi exemplificări de aplicaţie a acestora. Instrumentarul şi aparatura sînt redate, fie în schiţe, fie în fotografii, iar o serie de date utile sînt cuprinse în numeroase tabele.

În partea a II-a a volumului (773—1 270) sînt incluse 9 grupe de medicamente : analgetice, antihelmintice, antibiotice, anticoagulante, antiepileptice, antihistaminice, antimicotice, antioxidante şi produşi de dezinfecţie.

În capitolul analgezice sînt cuprinse medicamentele din grupa petidinei, morfinanului, morfinei, metadonei, tiambutenei şi unii alcaloizi ai opiului.

În cadrul antihelminticelor, sînt descrise : extractele de *filicis maris*, derivaţi de arecolină, fermenţi, derivaţi de xantonă, compuşi organometalici şi o serie de compuşi organici aparţinînd diferitelor clase chimice.

Capitolul antibiotice cuprinde o serie de substanţe larg folosite, cum sînt : penicilinele, cloramfenicolul, eritromicina, streptomicinele, tetraciclinele şi altele.

Anticoagulantele includ : dicumarolul, fenindiona, heparina etc.

Medicamentele antiepileptice cuprind derivaţi ai acidului barbituric, hidantoine, oxazolidindione şi altele.

Capitolul antihistaminice conţine descrierea unui număr de 51 de medicamente cu acţiune antihistaminică aparţinînd diferitelor clase chimice.

În capitolul antimicotice sînt descrise medicamentele utilizate în combaterea infecţiilor cu ciuperci ale pielii.

Capitolul antioxidanţi se referă la substanţele folosite în scop de conservare şi de prevenire a oxidării unor ingrediente ale preparatelor farmaceutice.

În ultima parte sînt cuprinse substanţele cu acţiune dezinfectantă : fenoli şi fenoli cloruraţi, oxidanţi şi substanţe liberatoare de clor, substanţe tensioactive, combinaţii organometalice, derivaţi de chinolină şi acridină etc.

Pentru multe dintre medicamentele incluse în capitolele de mai sus sînt descrise: prepararea sau modul de obținere a lor, proprietăți, reacții de identitate, controlul purității, determinarea cantitativă, dozele uzuale, cît și denumirea comercială a produsului.

Celelalte 6 volume care vor apărea cuprind: grupe de medicamente (partea a doua), chimicale și droguri, forme farmaceutice, precum și un index.

Prin bogăția materialului cuprins în acest prin volum, prin felul de prezentare, el reprezintă un ghid prețios pentru cei care se preocupă îndeaproape cu problemele domeniului farmaceutic, farmaciști, cadre din institutele de cercetări farmaceutice și din învățămînt.

I. Popa

FARMACOGNOZIE

Ed. didactică și pedagogică, București, 1967

Literatura de specialitate din domeniul farmacognoziei s-a îmbogățit prin recenta apariție a manualului „Farmacognozie", primul material tipărit la noi. Prezentarea și aprecierea obiectivă a acestuia nu poate fi făcută decît ținîndu-se seama de stadiul de dezvoltare pe care disciplina de farmacognozie l-a atins în zilele noastre.

Materialul faptic imens, care a îmbogățit domeniul compușilor naturali și prin aceasta sortimentul de produse vegetale, a căror întrebuințare terapeutică prezintă astăzi o bază temeinică științifică, creează o sarcină deajuns de grea, atunci cînd trebuie să se redea doar esențialul, atît cît este necesar pentru completarea cunoștințelor profesionale ale viitoarelor cadre de farmaciști. Conținutul disciplinei de farmacognozie este astăzi mult lărgit și datorită faptului că, în afară de prezentarea descriptivă a produselor vegetale, atît la curs, cît și la lucrările practice, deschide perspective menite să ducă la valorificarea superioară a florei medicinale din țară. Pe de altă parte, se pune problema unei judicioase clasificări a materialului, astfel încît succesiunea capitolelor să se desfășoare după un criteriu riguros științific, care să asigure în final reținerea unui schelet, pe care viitorul farmacist să poată oricînd grefa și amănunte pe care practica i le va impune. Modul de clasificare a materialului disciplinei de farmacognozie este variat, părerea farmacognoziștilor, din acest punct de vedere, fiind diversă, fiecare venind cu argumentele respective. La noi în țară, în urma mai multor căutări, s-a stabilit utilitatea practică a clasificării farmacochimice, menținută și în manual. Desigur că și acest mod de grupare a produselor vegetale implică unele dezavantaje, dar poate, după părerea noastră, ceva mai mici decît la alte clasificări (după organe, poziția sistematică a plantei producătoare etc.). Nici în acest mod de clasificare nu reușește însă să suprime capitolul „Produse cu principii active diverse", care, deși justificat istoricește, trebuie să-și micșoreze încă mai mult extinderea.

Lucrare elaborată de cadre didactice ale celor patru catedre de farmacognozie din țară, prof. dr. doc. T. Goina, conf. dr. doc. Eug. Constantinescu, conf. I. Ciulei, conf. G. Rácz, conf. dr. E. Grigorescu, șef de lucrări dr. P. Petcu, manualul „Farmacognozie" completează literatura de specialitate, răspunzînd neîndoielnic unei necesități.

Conform programei analitice în vigoare, materialul este împărțit în două capitole mari: Partea generală care cuprinde următoarele subcapitole: Plantele medicinale, Recoltarea, Uscarea, Stabilizarea produselor vegetale, Condiționarea produselor vegetale, Conservarea produselor vegetale, Plantele medicinale în terapeutică Valorificarea plantelor medicinale în țara noastră și Partea specială, subîmpărțită în 11 capitole, anume: Glucide, Poliuronide, Heterozide, Uleiuri volatile, Substanțe rezinoase, Lipide, Alcaloizi, Substanțe amare, Produse cu acțiune sedativă, Produse cu vitamine, Produse cu principii active diverse, Produse cu acțiune fizică. Fiecare capitol din partea specială prezintă generalități, care constituie o cheie pentru înțelegerea întregului capitol, datorită definirii grupului de principii active răspunzătoare de acțiunea terapeutică a produselor vegetale respective, răspîndirii și stării naturale, biogenezei — capitol cu importante implicații teoretice și practice proprietăților fizice și chimice, reacțiilor de identificare, principiilor de determinare cantitativă, acțiunii și întrebuințării; noțiunile prezentate în partea de generalități sînt, în continuare, concretizate la expunerea produselor vegetale, privind definirea, des-

crierea succintă a plantei producătoare, răspîndirea şi recoltarea, caracterele macro- şi microscopice, compoziţia chimică, reacţiile de identificare, întrebuinţări şi forme. Extinderea monografiilor este judicioasă şi bine echilibrată, produsele vegetale de importanţă mai mare fiind prezentate mai amplu.

Conţinutul manualului oglindeşte consultarea unui material bibliografic bogat, autorii acordînd totodată atenţia corespunzătoare lucrărilor de farmacognozie efectuate în ţară.

Forma de prezentare a manualului este atractivă, atît datorită unui mod de exprimare concis, sobru, precum şi condiţiilor grafice. Un material inconografic reuşit ilustrează textul, care devine astfel mai accesibil cititorului. Unele mici omisiuni puteau fi corijate prin adăugarea unei erate.

Manualul „Farmacognozie", a cărui utilitate nu poate fi discutabilă, reprezintă concepţia despre farmacognozia modernă a unui colectiv larg, constituit din conducerile catedrelor de farmacognozie ale celor patru facultăţi din ţară. Cred că această realizare nu trebuie totuşi interpretată în sensul unei concepţii absolut identice în modul de predare al farmacognoziei. Învăţămîntul farmaceutic din ţară şi implicit farmacognozia are o veche tradiţie. Este, de aceea, firesc ca respectivele colective ale disciplinelor de farmacognozie, formate în cadrul unor anumite şcoli, să aibă unele particularităţi în modul de abordare a variatelor probleme pe care le pune această disciplină. Consider că tocmai aceste particularităţi, rod al unor valoroase tradiţii, preluate de actualele colective, trebuie să se reflecte în viitor în tipăriturile şi publicaţiile care urmează să apară.

Lia Sommer

STUDII ASUPRA FRIABILITĂȚII COMPRIMATELOR. **A. de Albuquerque, M. Irene Tavares,** Rev. port. Farm., 1966, nr. 4, p. 374—382.

Autorii studiază relațiile dintre forța de comprimare și friabilitate. Ei constată că simpla determinare a procentului de pulbere desprinsă din comprimate după un timp de acționare (de exemplu 10 minute) într-un friabilator „Roche" este insuficientă pentru caracterizarea produsului și este necesară trasarea de curbe de friabilitate prin determinări după perioade de timp standard (4, 6, 8, 12 și 14 minute), cu 25 de rotații/min.).

Autorii înscriu pe curbe procentajele de scădere a greutății la timpurile standard de acționare a friabilatorului, obținute cu comprimate realizate cu o forță de compresiune variabilă din două tipuri de granulate care diferă în ceea ce privește agentul de aglutinare (soluție 5% de metilceluloză, tipul I și cocă de amidon 5%, tipul al II-lea). În paralel sînt construite curbele de rezistență la presiune a comprimatelor realizate cu o forță de comprimare variată. Din rezultatele prezentate se observă că rezistența optimă la friabilitate este obținută la o forță de compresiune medie la comprimatele de tipul I și al II-lea cu diferența că o forță redusă conduce la comprimate cu o friabilitate medie la tipul al II-lea și maximă la tipul I și respectiv o forță de comprimare excesivă conduce la comprimate cu o friabilitate maximă la tipul al II-lea și medie la tipul I. În ceea ce privește rezistența, aceasta crește la comprimatele de tipul al II-lea mult mai repede și mai regulat, dependent de forța de comprimare decît la comprimatele de tipul I care prezintă o zonă în care mărirea forței de comprimare nu se traduce printr-o mărire corespunzătoare a rezistenței și care corespunde cu zona de friabilitate optimă. Autorii își propun să elucideze acest fenomen în lucrările lor viitoare.

E. Savopol

O METODĂ DE CALCUL A CANTITĂȚII DE EXCIPIENT LA FABRICAREA SUPOZITOARELOR, **A. de Albuquerque, M. Manuela Cardoso,** Rev. port. Farm., 1966, nr. 4, p. 383—387.

Coeficienții propuși de unii autori pentru a calcula cantitatea de excipient în funcție de concentrația supozitoarelor în substanță activă sînt discutabili și autorii nu sînt de acord cu cifra propusă de Neuwald și Bohlmann (Pharm. Ztg., 1960, nr. 105, p. 621) care este 0,7. Autorii arată că procedeul simplu și practic de a se stabili cantitatea de excipient pe cale experimentală este cel mai indicat. Se incorporează substanța medicamentoasă necesară pentru 10 supozitoare într-o cantitate de masă de supozitoare de aproximativ două ori mai mică și se toarnă în forme, umplîndu-se acestea incomplet, apoi se completează cu excipient fără medicament; în acest fel se obțin 10 supozitoare neomogene, dar care conțin toate întreaga cantitate de substanță medicamentoasă și tot excipientul necesar. Se cîntăresc cele 10 supozitoare, se scade greutatea substanței medicamentoase și se află astfel necesarul de excipient pentru 10 supozitoare.

Acest procedeu simplifică calculele dependent de densitatea excipientului și a amestecului de substanțe active și elimină stabilirea de coeficienți pentru fiecare tip de excipienți.

E. Savopol

O NOUĂ METODĂ PENTRU DETERMINAREA MĂRIMII PARTICULELOR EMULSIILOR PRIN MĂSURAREA CONSTANTEI DIELECTRICE, **R. C. Kaye, H. Seager**, J. Pharm. Pharmacol., 1967, nr. 19, p. 78—86.

Pentru determinarea dimensiunii particulelor emulsiilor se utilizează măsurarea sub microscop a unui mare număr de particule, operaţie de lungă durată, uneori greu de efectuat. Autorii propun un aparat bazat pe variaţia constantei dielectrice a emulsiilor dependent de mărimea particulelor.

Aparatul se compune din două unităţi: o celulă cilindrică, cu pereţi dubli, între care se introduce emulsia, avînd prevăzut în exteriorul spaţiului inelar plăci metalice (Ag) legate prin conductori de unitatea a doua care este un oscilator cu heterodină. Se introduce emulsia în celula de capacitanţă şi se acordează oscilatorul de frecvenţă variabilă cu ajutorul unui condensator variabil la aceeaşi frecvenţă cu a oscilatorului cu cristal. Orice modificare în constituţia emulsiei va modifica frecvenţa oscilatorului cu o ridicare a notei în difuzor (sau cu o variaţie a suprafeţei luminate în ochiul magic). Pentru a reveni la frecvenţa iniţială se roteşte condensatorul, indicînd pe o scală măsura în care s-a modificat capacitanţa. Cifra obţinută este introdusă într-o formulă cu care se calculează constanta dielectrică. Ţinînd seama că viteza de ascensiune a particulelor este dependentă de mărimea şi densitatea acestora (ultima fiind constantă) se poate determina distribuţia pe dimensiuni ale particulelor, prin determinări succesive la timpi diferiţi ale constantei dielectrice.

Din rezultatele prezentate se observă o suprapunere perfectă a datelor obţinute prin măsurarea microscopică şi aceea realizată cu aparatul propus.

E. Savopol

STABILIZAREA SISTEMELOR LICHIDE CU AJUTORUL SUBSTANŢELOR TENSIOACTIVE (NOTA VI). SOLUBILIZAREA ŞI EXTRACŢIA ULEIULUI DE ANASON, **E. Minkov, D. Mihailova, T. Trandafilov**, Pharmazie, 1967, nr. 4, 213—215.

În continuarea studiului influenţei substanţelor tensioactive (polisorbat 20 şi polisorbat 80) asupra solubilizării şi extracţiei uleiurilor volatile din droguri, autorii studiază extracţia uleiului de anason. Se urmăreşte, pe de o parte, stabilirea randamentelor de extracţie (prezentîndu-se diagrame de faze în sistemul cu trei componente) în condiţiile de lucru, iar pe de altă parte se demonstrează prin cromatografia în strat subţire identitatea produselor obţinute prin extracţia în prezenţa tensioactivilor. Se arată în continuarea articolului dependenţa dintre „concentraţia de extracţie critică" şi concentraţia micelară critică a tensioactivilor studiaţi.

Din rezultatele prezentate reiese că prezenţa tensioactivilor studiaţi favorizează extracţia.

E. Savopol

CONTRIBUŢII LA STUDIUL UNGUENTULUI CU NITROFURAZONA ŞI FURALTADONA, **J. Uriach, A. del Pozo**, Galenica Acta, 1966, nr. 3—4, p. 137—151.

Autorii studiază stabilitatea nitrofurazonei (5—nitro 2—furaldehidsemicarbazonă) şi a furaltadonei [5-morfolinometil-3-(5-nitro-furfurilidenamino)-2-oxazolidona] în 8 baze de unguent ;

1. Bază (PEG 400 55 g, PEG 4000 45 g) 99%, alcool cetilic 1%.
2. Bază 95%, alcool cetilic 5%
3. Bază 86%, alcool cetilic 5%, apă 9%
4. Bază 90%, Span 40 1%, apă 1%
5. Alcool cetilic 27%, vaselină 50%, ulei de parafină 20%, lauril sulfat de sodiu 3%, apă 1,2%.
6. Ung. 5 30%, apă 70%.
7. Colesterol 3%, alcool cetilic 3%, ceară 8%, vaselină 86%.
8. Ung. 7 80%, apă 20%.

Unguentele cu 0,2 substanţă medicamentoasă au fost păstrate la întuneric la temperaturi de 4,20 şi 37° şi la lumină difuză şi 20°, timp de 150 de zile. Din rezultatele obţinute se constată :

— ambii derivaţi de nitrofuran prezintă un grad cert de instabilitate ;

— lumina şi căldura accelerează alterarea ;

— nitrofurazona este mai stabilă decît furaltadona atît la lumină, cît şi la căldură ;

— ambele substanţe sînt mai stabile faţă de temperatură, cînd au fost încorporate în bazele 1—4 ;

— cînd au fost încorporate în bazele 5—8 au fost dimpotrivă, mai stabile faţă de lumină ;

— unguentele expuse la lumină îşi intensifică culoarea îndeosebi în bazele 1—4 ;

— prezența apei în excipienți nu modifică stabilitatea substanțelor active, numai în cazul unguentelor emulsii O/A, furaltadona este mai stabilă în excipientul anhidru decît în emulsia cu 70% apă;

— gradul de dispersie a substanței active încorporate în bazele 1—4 influențează defavorabil stabilitatea acesteia.

E. Savopol

STABILIZAREA ACIDULUI ASCORBIC ÎN COMPRIMATE, **J. Maly, L. Starha,** Čsl. Farm., 1967, vol. 16, nr. 7, p. 345—348

Autorii au urmărit stabilitatea acidului ascorbic în condițiile unei îmbătrîniri accelerate (la o temperatură de 45° și umiditatea relativă 100%), în comprimate, la prelucrarea cărora s-a utilizat — ca excipient diluant — un amestec de sulfat de calciu 30%, maltoză 30% sau lactoză 3% și amidon de cartofi 40%. Acidul ascorbic se afla în cantitate egală cu diluantul, masa era granulată prin brichetare, trecută prin sita nr. IV și pulverizată cu o soluție de acetoceluloză, respectiv etilceluloză, acetoftalat de celuloză, Eudragit L., Eudragit S sau polivinilpirolidonă. Ca solvenți s-a utilizat cloroformul, propanolul, alcoolul izopropilic, metanolul și combinații între acestea. Granulatul a fost uscat timp de 24 de ore cu aer uscat și transformat în comprimate de 0,1 g.

Capacitatea de protejare a lacului izolant scade în ordinea: acetoftalat de celuloză > etilceluloză, Eudragit S > Eudragit L > polivinilpirolidonă >. acetoceluloză. Excipientul care conține maltoză nu a fost satisfăcător.

Din rezultatele prezentate se observă că amestecul cu lactoză și acoperit cu 3% din greutatea comprimatului cu acetoftalat și etilceluloză asigură stabilitatea acidului ascorbic.

E. Savopol

NOTE PRACTICE ASUPRA FABRICĂRII COMPRIMATELOR, **H. Minconi,** France Pharm., 1967, nr. 1, p. 7—22

Autorul își propune să prezinte cîteva procedee și metode care au dat rezultate concrete în ceea ce privește fabricarea comprimatelor. Sînt discutate aspecte ale comprimării directe și ale comprimării după modificări operate asupra materiei prime (pulverizare, uscare parțială, granulare). În ceea ce privește granularea uscată se arată necesitatea unei anumite durități a granulatului, a unui raport dintre finețea granulatului și mărimea comprimatului și modalitatea de a evita aderența pe ponsoane și a clivajului, a petelor etc. În continuare sînt discutate fazele granulării umede (amestecarea, umectarea, granularea, uscarea, calibrarea granulelor, adăugarea excipienților), cu exemple de solvenți, coloranți, aromatizanți, excipienți dezagreganți și lubrefianți moderni și cazurile în care sînt recomandați. Realizarea unui comprimat corespunzător presupune acordarea unei atenții deosebite proprietăților fizice ale componentelor; stare de agregare, modul de cristalizare, solubilitatea, compatibilitatea între ele, comportarea la cald, la umiditate. Sînt tratate apoi comprimatele efervescente, comprimatele cu nucleu dublu, cu două straturi, dîndu-se sugestii practice pentru eliminarea neajunsurilor care survin îndeosebi la prelucrarea comprimatelor efervescente (solubilitate redusă, lipsa unei efervescențe eficace, obținerea de soluții finale opalescente, insuficiența edulcolării, întărirea, pătarea comprimatelor).

În încheiere sînt prezentate o serie de deficiențe ale comprimatelor, cauzele și modalitățile de corectare. O atenție deosebită se acordă precauțiilor pentru menținerea activității și conservare, recomandîndu-se în unele cazuri supradozarea (30% pentru vitamina A și D_2, 10% pentru vitamina B_1 și B_{12}, K, 5% vitamina C, 2% bacitracina etc).

E. Savopol

ESTERI DE ZAHAROZĂ, NOI SUBSTANȚE AJUTĂTOARE ÎN FARMACIE, NOTA III. FOLOSIREA LOR CA BAZE DE UNGUENTE, **Z. Gruntova, M. Mandak, K. Duckova,** Csl. Farm., 1967, vol. 16, nr. 6, p. 263—268.

Autorii propun baza de unguent O/A cu monopalmitat de zaharoză ca emulgator (preferîndu-l derivatului lauric și stearic). Baza de unguent are următoarea formulă: monopalmitat de zaharoză (ZP) 6; glicerină 14; alcool cetilic 12, vaselină albă 62; ceară albă 6; nipagin o,3 și apă q.s. (100—150% față de masa bazei de unguent). Utilizarea acestei baze (care poate fi folosită și fără apă) prezintă unele incompatibilități, în special cu substanțele acide (acid boric, acid salicilic) cu ihtiolul și balsamul de Peru și în timp cu sulful (degajare de SO_2). Se pot încorpora: azotat de argint 2%,) subgalat de bismut 5%, oxid de zinc 5%, fenol 2%, rezorcină 5%, diacetilaminoazotoluol 2%, camfor 10%, benzocaină 2%, sulfatiazol 5%, triami-

cinolon 1‰ etc. Se recomandă verificarea stabilității substanțelor medicamentoase individual. În ceea ce privește eliberarea medicamentului, baza propusă este asemănătoare altor baze de unguent O/A.

Concentrația de ZP (2—3%) este superioară concentrației critice micelare (0,05-0,1%). Capacitatea de pierdere a apei și consistența bazei este influențată de faza uleioasă (vaselina și uleiul de floarea soarelui solidificat) și de compoziția chimică și concentrația stabilizatorului care poate fi alcoolul cetilic sau spanul 60). În cazul alcoolului cetilic, concentrația optimă (15—30% din faza uleioasă) pentru stabilizarea pierderii apei s-a dovedit a fi avantajoasă, atît pentru consistență, cît și pentru calitatea dispersiei fazei interne. Din acest motiv, cercetarea privind pierderea apei poate fi considerată ca un criteriu de stabilire a concentrației componentei hidrofobe a complexului emulgator în baza de unguent.

E. Savopol

ESTERI DE ZAHAROZĂ, NOI AGENȚI AJUTĂTORI ÎN FARMACIE. NOTA II. GLICERIDE ALE ZAHAROZEI, EMULGATORI ÎN UNGUENTELE FARMACEUTICE, Z. Gruntova, M. Mandak, B. Kegel, Čsl. Farm., 1967, vol. 16, nr. 6, p. 257—262.

Autorii au studiat gliceridele zaharozei obținute de *Oleum palmae* și din seu, care sînt constituite dintr-un amestec de esteri parțiali ai zaharozei și glicerină, din punctul de vedere al capacității de emulsionare, la prepararea unguentelor-emulsii de tip A/O. În prima parte a lucrării sînt prezentate proprietățile fizice și chimice ale produselor realizate.

Gliceridul zaharozei obținut din uleiul de palmier (ZP) are culoarea gălbuie, se dizolvă la cald în ulei de parafină, este insolubil în apă; gliceridul zaharozei obținut din seu (ZS) are consistența cerei, este alb și are solubilitatea comparabilă cu cea a derivatului din u'ei de palmier. Constantele variază astfel: indice de iod ZP = 38,9; ZS = 18,9; indice de aciditate 7,8 respectiv 18,9; indice de esterificare 155,7 și 149,7; indice de saponificare 163,5 și 168,6.

În continuarea studiului, s-au experimentat în paralel, alături de esterii de zaharoză, cetanolul și emulgatorul C (CsL2), determinîndu-se cifra de apă a unguentelor obținute din vaselină cu un adaos de 1, 2, 3, 4% din emulgatorii studiați. Din rezultatele prezentate se observă că cifra de apă cea mai mare se realizează cu emulgator C (178; 203; 244; 240 la concentrațiile 1, 2, 3 și 4%), după care urmează ZP (105; 142; 128; 153), ZS (34; 41; 38; 28). Cetanolul a prezentat o scădere a cifrei de apă ;193, 124, 117, 79) pe măsura ridicării concentrației.

În ceea ce privește capacitatea de emulsionare se observă că numai ZP se pretează la scopul urmărit, fiind însă inferior emulgatorului C. Din punctul de vedere al capacității de cedare a medicamentelor (verificată cromatografic și prin difuzie în gelatină), folosind ca substanțe test acidul salicilic și sulfatiazolul, cel mai bine s-au comportat bazele cu vaselină și un adaos de emulgator C de 6% și 2—4% ZP. O bună cedare prezintă, de asemenea, și baza anhidră cu 4% emulgator C și 4% ZS.

În concluzie, autorii se opresc asupra ZP, ca emulgator, care întrunește, atît capacitatea de emulsionare și de cedare a medicamentelor din bazele anhidre și hidratate, cît și buna toleranță fiziologică.

E. Savopol

INTERACȚIUNEA DINTRE MEDICAMENTE ȘI MACROMOLECULE NEIONICE I., G. Jűrgensen Eide, P. Speiser, Acta pharm. sin., 1967, vol. 4, nr. 3, p. 185—200

Au fost cercetate interacțiunile posibile ale diferiților compuși în stare ionică și neionică cu metilceluloza (MC) și polivinilpirolidona (PVP). S-a găsit că gradul de interacțiune era mai mare pentru compușii neionici decît pentru cei ionici. MC arată o foarte slabă tendință de complexare. Legăturile de hidrogen și hidrofobice par să fie tipurile cele mai importante de legătură responsabilă de formarea complexului, așa cum s-au evidențiat și funcțiile termodinamice.

Interacțiunile cu medicamente și conservanți pot fi de trei tipuri diferite de asocieri: formări de incluzii, interacțiuni micelare și complecși moleculari.

Formarea de complecși este de mare importanță sub aspect fizico-chimic, microbiologic și biofarmaceutic. Primul aspect privește influența lor asupra stabilității și solubilității medicamentelor și aditivelor, ca și viscozitatea și configurați a macromoleculei. Al doilea aspect privește inactivarea conservanților, datorită interacțiunii dintre conservant și aditiv și ultimul aspect privind influența asupra absorbției medicamentelor.

Prima notă a autorilor se ocupă cu studiul aspectelor fizico-chimice ale for-

mării comp'exului între macromoleculele neionice și medicamentele model. Sînt făcute cercetări asupra tendinței de complexare a compușilor în stare ionică și neionică și influența temperaturii asupra interacțiunilor lor. S-a operat cu următoarele substanțe: acid benzoic, fenol, anililină, nitrobenzen, acid p-hidroxi-benzoic, acid p-aminobenzoic, acid p-nitrobenzoic, metil-, propil- și butilparaben, benzocaină, procaină, benzoat de metil și de etil, p-nitrofenol.

Pentru cercetarea interacțiunii medicament-macromoleculă s-a folosit metoda de dializă de echilibru. Este descris aparatul utilizat, constituit din două camere, și membrana este de tip ester celuloză. Pentru obținerea gradelor de disociere dorite ale medicamentelor model, s-au folosit diferite soluții tampon 0,1 M. (tampon fosfat pH = 2,0—3,3 și 6,2—8,2 și tampon acetat 6,2—8,2; peste pH = 8 s-au făcut adaosuri de NaOH 0,01 n). Tăria ionică a fost ajustată la 0,2 cu NaCl. Temperatura de echilibru 22°, pentru circa 20 de ore. Conținutul celor două soluții (din camerele respective) au fost determinate spectrofotometric în domeniul ultraviolet, la anumite lungimi de undă.

Compușii ionici conținînd —OH, NH_2 sau COOH arată tendință crescîndă la complexare, dar și legăturile de hidrogen joacă un rol important.

Legăturile hidrofobe îndeplinesc, de asemenea, un rol însemnat pentru formarea de complecși cu PVP. MC interacționează într-o măsură mai mică decît PVP. Tendința de complexare cu PVP a compușilor neionici este mai mare decît a celor ionici. Compușii ionici fără grup polar interacționează într-o măsură neglijabilă. Funcțiile termodinamice arată că legăturile hidrofobe și de hidrogen par a fi de cea mai mare importanță.

I. Popa

CONDIȚII PENTRU CONTROLUL ÎNVELIȘURILOR REZISTENTE ÎN SUCUL GASTRIC ȘI INTESTINAL LA DRAJEURI, **F. Gstirner, Th. Kämpen-Bolten**, Arch. Pharm., 1967, nr. 3, p. 194—200

Pentru realizarea de drajeuri enterosolubile, s-au propus diferite învelișuri cu o rezistență variabilă în sucul gastric și o viteză de solubilizare în sucul intestinal cît mai mare. Studiile comparative cu diferite tipuri de învelișuri nu au dus la rezultate concludente, datorită faptului că, în unele cazuri, nu s-a ținut seama de uniformitatea grosimii peliculei pe întreaga suprafață a drajeului sau nu s-a ținut seama, în mod corespunzător, de uniformitatea grosimii peliculei pe suprafața tuturor drajeurilor luate în studiu.

Autorii arată, prin măsurători micrometrice, că într-o șarjă experimentală, grosimea peliculei poate varia de la simplu la dublu la diferite drajeuri de aceeași mărime, fapt care aduce după sine variații foarte mari în durata de solubilizare în sucul gastric (3—7 ore) sau în sucul intestinal (9—20 de minute).

Alegîndu-se din șarja experimentală drajeuri cu aceeași grosime a peliculei (măsurată cu un șubler micrometric), s-au obținut rezultate care se încadrau în limite mult mai strînse, $4^1/_2$—$5^1/_2$ ore, respectiv 11—16 minute în ceea ce privește solubilizarea. Drajeurile studiate aveau o formă biconvexă, fără canturi, ceea ce asigura uniformitatea filmului de acetoftalat de celuloză și conțineau, în masa nucleului, albastru de metilen. care permitea să se tragă concluzii asupra locului în care pelicula s-a fisurat, precum și asupra momentului dezagregării. În concluzie, autorii arată că numai în aceste condiții se pot obține rezultate concludente într-un studiu comparativ privind învelișurile enterosolubile ale drajeurilor.

E. Savopol

SOMMAIRE

Page

Travaux originaux, recherches expérimentales

E. Popper, Iulia Pitea — *Etude conductométrique et potentiométrique de la réaction des cations des métaux lourds avec le 2-mercapto-5-anilino-1,3,4, thiodiasol.* 193
J. Grecou, Silvia Barbu — *Une nouvelle méthode de détermination du chlordiasépoxide.* 199
E. Puşcaru, I. Bădesco, Paulina Grinţesco, Maria Stoianovici — *Poudres médicamenteuses préconditionnées pour suspensions perorales extemporanées.* . 205
Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contribution à l'étude de l'isolement de l'ammajine des fruits d'Ammi majus L. acclimaté dans la République Socialiste de Roumanie.* 213
Nadejda Pîslăraşu, Ana Safta-Nistorică — *Contribution à l'étude chimique de la plante Sophora prodeni Anders.* 219
D. Hurduc, N. Bonciocat — *L'adsorption à l'interface mercure-électrolyte de certaines substances d'intérêt pharmaceutique.* 227

Technique et rationalisation du travail

Veronica Căruntu, Ileana Rebedea — *Résultats thérapeutiques obtenus dans les infections digestives aiguës à l'aide de l'Intestopan.* 235
Otilia Bugnariu, Adriana Popovici — *Etude comparative des emballages de masses plastiques utilisés pour comprimés et dragées.* 239

De l'activité de l'Union des Sociétés des Sciences médicales

Analyses

Comptes rendus

INHALT

Seite

Originalbeiträge, Eyperimentalforschungen

E. Popper, Iulia Pitea — *Konduktometrische und potentiometrische Untersuchung der Reaktion von Schwermetallkationen mit 2-Merkapto-5-Anylin-1,3,4-Thiodiazol.* 193
I. Grecu, Silvia Barbu — *Neues Verfahren zur Bestimmung von Chlordiazepoxyd.* 199
E. Puşcaru, I. Bădescu, Paulina Grinţescu, Maria Stoianovici — *Präkonditionierte Arzneimittelpulver für ex tempore anzufertigende perorale Suspensionen.* 205
Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Zur Darstellung von Ammajin aus den Früchten von in der Sozialistischen Republik Rumänien akklimatisierten Ammi majus L.* 213
Nadejda Pîslăraşu, Ana Safta-Nistorică — *Zur chemischen Untersuchung der Pflanze Sophora prodani Anders.* 219
D. Hurduc, N. Bonciocat — *Über die Adsorption an der Scheidefläche Quecksilber-Elektrolyt von Stoffen mit pharmazeutischer Bedeutung.* . . . 227

Technik und Arbeitsrationalisierung

Veronica Căruntu, Ileana Rebedea — *Therapeutische Ergebnisse mit Intestopan bei Infektionen des Verdauungstrakts.* 235
Otilia Bugnariu, Adriana Popovici — *Comparative study of plastic packing used for tablets and pills.* 239

Aus der Tätigkeit de Vereinigung der Gesellschaften für medizinische Wissenschaften

Rezensionen

Referate

MŰSZAKI KÖNYVTÁR 1883

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KP. 1983

CONTENTS

Page

Original Contributions, Experimental Research

E. Popper, Iulia Pitea — *Conductometric and Potentiometric Studies of Reactions of Heavy Metals Cations with 2-Mercapto-5-Anilin-1,3,4-Thyo diazole.* 193
I. Grecu, Silvia Barbu — *A New Method for the Determination of Chlordiazoepoxyde* 199
E. Puşcaru, I. Bădescu, Paulina Grinţescu, Maria Stoianovici — *Preconditioned extempore Drug-Powder for Oral Suspension.* 205
Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contributions to the Isolation of Ammajine form Fruits of Ammi majus L. Acclimatized in the Socialist Republic of Romania.* 213
Nadejda Pîslăraşu, Ana Safta-Nistorică — *Contributions to the Chemical Study of Sophora prodani Anders.* 219
D. Hurduc, N. Bonciocat — *On the Adsorption at the Interface Mercury-Electrolyte of Substances with Pharmaceutical Properties.* 227

Technique and Work Rationalization

Veronica Căruntu, Ileana Rebedea — *Therapeutical Results Obtained with Intestopan in Acute Digestive Infections.* 235
Otilia Bugnariu, Adriana Popovici — Comparative Study of plastic packing used for tablets and pills 239

From the Activity of the Union of the Societies of Medical Sciences

Reviews

Reports

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы, экспериментальные исследования

Э. Поппер, Юлия Питя — *Кондуктометрическое и потенциометрическое исследование реакции между катионами тяжелых металлов и 2-меркапто-5-анилино-1, 3, 4-тиодиазолом* 193
И. Греку, Сильвия Барбу — *Новый метод определеним хлордиазепоксида* . . . 199
Э. Пушкару, И. Бэдеску, Паулина Гринцеску, Мария Стоянович — *Прекондиционированные медикаментозные порошки для приготовления* ex tempore *взвесей для перорального введения* 205
Елена Тарпо, О. Конц, Марчела Георгиу — *К вопросу выделения аммажина из плодов акклиматизированного в Социалистической Республике Румынии растения* Ammi majus L 213
Надежда Пыслэрашу, Анна Сафта-Нисторикэ—*К вопросу химического состава растения* Sophora prodani Anders 219
Д. Хурдук, Н. Бончокат — *К вопросу адсорбции некоторых веществ представляющих интерес с фармацевтической точки зрения, на соприкасающихся поверхностях: ртуть-электролит* 227

Техника и рационализация труда

Вероника Кэрунту, Иляна Ребедя — *Терапевтические результаты применения препарата ,,Интестопан'' при острых инфекциях пищеварительного тракта* 235
Отилия Бугнариу, Адриана Попович — *Сравнительное исследование упаковочных материалов из пластических масс применяемых для таблеток и драже* . . 239

Из деятельности ООНМ

Рецензии

Рефераты

FARMACIA 4/1968

[stamp]

SUMAR

Pag.

Lucrări originale, cercetări experimentale

E. Popper, Iulia Pitea — *Studiul conductometric și potențiometric al reacției cationilor metalelor grele cu 2-mercapto-5-anilino-1, 3, 4-tiodiazol.* . . 193

I. Grecu, Silvia Barbu — *O nouă metodă de determinare a clordiazepoxidului.* 199

E. Pușcaru, I. Bădescu, Paulina Grințescu, Maria Stoianovici — *Pulberi medicamentoase precondiționate, pentru suspensii orale ex tempore.* . . . 205

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contribuții la studiul izolării ammajinei din fructele de Ammi majus L. aclimatizată în Republica Socialistă România.* . . . . : 213

Nadyda Pîslărașu, Ana Safta-Nistorică — *Contribuții la studiul chimic al plantei Sophora prodani Anders.* 219

D. Hurduc, N. Bonciocat — *Asupra adsorbției la interfața mercur-electrolit a unor substanțe de interes farmaceutic.* 227

Tehnică și raționalizarea muncii

Veronica Căruntu, Ileana Rebedea — *Rezultate terapeutice obținute în infecții digestive acute cu Intestopan.* 235

Otilia Bugnariu, Adriana Popovici — *Studiul comparativ al ambalajelor de mase plastice folosite pentru comprimate și drajeuri.* 239

Din activitatea U.S.S.M.

Recenzii

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P. nr. 10/5685/1967"

I. P. Informația — c. 5154

41 500

Lei 6

E2159

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R REFERAT

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacţie: farm. ŞT. TAMAŞDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEŞAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia—Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z FIRŞIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureş), farm. M. LUPAŞ, farm AL. MATEI (Piteşti), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ŞTEFĂNESCU, conf. N. ŢUCHEL.

5

MAI 1968

ÎN ATENŢIA AUTORILOR :

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa : Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului nr. 8, Sectorul VII, Bucureşti

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica : numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi :
a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note ;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii ;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice ;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă ;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale ;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile : rusă, franceză, engleză şi germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu :
— ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării ;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare ;
— rezultatele obţinute ;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor : — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece :
— numele autorului ;
— iniţialele prenumelui ;
— titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări ;
— editura ;
— localitatea ;
— anul publicării.

Exemplu : Balş, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece :
a) numele autorilor ;
b) iniţialele prenumelui ;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări ;
d) titlul revistei în prescurtare internaţională ;
e) anul apariţiei ;
f) numărul volumului (subliniat) ;
g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă.

Exemplu : Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964 ; *3* ; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Sectorul VII, Bucureşti.

EDITURA MEDICALĂ

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 5 MAI 1968

Studiul dispersiei gudroanelor cu agenți tensioactivi*

C. POPESCU, CL. BRĂILEANU, CORNELIA FICA, AR. POPESCU

Laboratorul de tehnologia formelor farmaceutice, în colaborare cu Spitalul militar central, Serviciul de dermatologie.

În dermatologie se prescriu frecvent formule magistrale de unguente în care se află dispersate substanțe cu acțiune terapeutică.

Folosirea tot mai largă a agenților de dispersie, în special tensioactivi, determină urmărirea experimentală a modului cum acționează acești agenți de dispersie în formarea și stabilizarea sistemului dispers din unguente. Este știut că acțiunea unui unguent depinde și de calitatea sistemului dispers.

În literatură se citează o serie de baze de unguente (excipiente) simple sau compuse, iar ca substanțe medicamentoase multe componente.

Dintre acestea, sînt încă utilizate gudronul de huilă (coaltar), gudronul vegetal, uleiul de cadin, ihtiolul.

Gudronul de huilă, alături de alte componente, ca oxid de zinc, amidon, fenol, mentol, rezorcină, acid salicilic, sulf, acid boric, glicerină ș.a. se dispersează în vaselină (1), în vaselină și lanolină (2), în unguent hidrofilic și *tween* (3), în unguent hidrofilic și polietilenglicoli (4).

Dintre agenții de dispersie tensioactivi, *tween*-ul 80 ar fi cel mai bun (5). Se arată că micșorarea particulelor determină creșterea valorii terapeutice și resorbției. S-a dovedit adecvat și *tween*-ul 20 (6).

Dispersarea gudronului în apă reușește cel mai bine cînd se amestecă gudronul cu anumite proporții de *tween* 20 (7).

În același studiu, se arată metoda cea mai adecvată de dispersare a gudronului de huilă într-o bază de unguent emulsie, prin amestecarea lui cu o parte egală de ulei de ricin.

Uleiul de cadin și alte componente, dintre cele citate mai înainte, se dispersează în vaselină, emulgin (8). Uleiul de cadin se dizolvă în eter, iar soluția se dispersează în emulginul topit. Prin amestecare, eterul se volatilizează, iar uleiul de cadin rămîne dispersat uniform în unguent. De asemenea, sînt utilizați și alți agenți de dispersie (9), printre care uleiul de ricin, tinctura de saponaria, lanolina hidratată, emulginul sulfonat, ținînd seama de ordinea de amestecare.

* Figurile au fost executate cu ocular 7, obiectiv 8, latura pătratului avînd 72μ.

UNGUENTE CU GUDRON DE HUILĂ, GUDRON VEGETAL, ULEI DE CADIN ŞI IHTIOL

Gudronul de huilă (coaltar, pix litantracis) este un produs complex ce conţine în principal : benzol, toluol, xilol, naftaline, antracen, acid rosalic, crezilic, piridină, lutidină, toluidină, chinoleine etc. Miscibil cu uleiuri grase, grăsimi, vaselină, parţial miscibil cu alcool, eter de petrol nemiscibil cu glicerină şi practic insolubil în apă.

Gudronul vegetal (gudron de pin, pix abietinarum, pix liquida), produs complex, conţine mai mulţi compuşi polari şi nepolari, printre care crezoli, fenoli, derivaţi ai acestora, eteri ai pirocatecolului şi pirogalolului, cantităţi mici de acid acetic, alcool metilic, acetonă ş. a. Miscibil cu alcool, cloroform, ulei de ricin, grăsimi, vaselină, parţial miscibil cu uleiuri grase, eter, apă, comunicînd amestecului cu apa reacţie acidă la turnesol.

Ulei de cadin (pix juniperi, pix oxicedri, pix cadi) conţine diferiţi compuşi de natură fenolică, hidrocarburi şi eteri, principalul compus fiind cadinenul. Miscibil cu alcool, eter, vaselină vîscoasă, axungie, parţial miscibil cu uleiuri vegetale şi minerale, aproape insolubil în apă, cu care dă un amestec cu reacţie acidă. Se emulsionează cu lanolină.

Ihtiolul, ihtiolsulfonatul de amoniu, este miscibil cu apa, soluţia avînd reacţie neutră cu glicerină, axungie, lanolină, vaselină, parţial miscibil cu alcool, eter, nemiscibil cu uleiuri grase, ulei de parafină.

I. UNGUENTE LIPOFILE

Amestecurile de componente lipofile şi cu agenţi de dispersie se utilizează frecvent ca baze de unguent (excipient).

Cu aceste amestecuri pot fi dispersate gudroanele de huilă sau gudroanele vegetale, uleiuri de cadin şi ihtiolul.

Proporţiile componentelor în bazele de unguente sînt variate şi ele determină obţinerea de amestecuri ce se pretează la prepararea de unguente, în care faza dispersată să se găsească în particule (globule) foarte fine, unguente stabile şi conservabile timp mai îndelungat.

În experimentările întreprinse, proporţia de gudron de huilă, gudron vegetal, ulei de cadin şi ihtiol a fost constantă, de 10%. Cu fiecare substanţă în parte s-au preparat unguente în aceleaşi condiţii de tehnică.

Prepararea unguentelor se efectuează în general triturînd gudronul de huilă, gudronul vegetal, uleiul de cadin şi ihtiolul cu agentul de dispersie fluid sau fluidificat prin uşoară încălzire pe baia de apă, iar dispersia obţinută se amestecă cu excipientul moale sau fluidificat şi el, adăugat în porţiuni ; amestecarea se face pînă la obţinerea unguentului corespunzător.

Fluidificarea prin încălzire la 40—45° este necesară în cazul componentelor cu punct de topire mai ridicat.

În realizarea preparatelor se urmăreşte îndeosebi modul de preparare şi calitatea sistemului dispers, ştiut fiind că gradul de dispersie este o condiţie a eficacităţii unguentelor. Se determină dacă unguentele sînt corespunzătoare, după aspectul macroscopic : omogenitate, culoare ş. a., în momentul preparării şi în cursul păstrării timp de 30 de zile, precum şi după aspectul microscopic : gradul de mărunţire a fazei dispersate şi stabilitatea sistemului într-un timp mai îndelungat, pînă la un an.

a) *Unguente cu vaselină-t w e e n*

Unguentele numai cu vaselină și cu gudron de huilă, gudron vegetal, ulei de cadin și ihtiol nu sînt totdeauna omogene. Separarea fazelor din sistemul dispers este mai netă pe timp mai călduros.

Fiecare din *tween*-urile 20, 40, 60, 80 au fost folosite în experimentările întreprinse în proporții de 10—30%. Dispersiile cu *tween* (agenți de dispersie neionici) au consistență asemănătoare cu a mierii.

Amestecul dintre *tween* 20 sau 80 și gudronul vegetal, precum și amestecul de *tween* 80 și ulei de cadin au aspectul soluțiilor (pseudosoluții).

Dispersia ihtiolului în *tween* 20 se prezintă sub formă de mici filamente și de globule foarte fine ; omogenitatea nu se poate realiza corespunzător. La fel se prezintă cazul și cu *tween* 40. Dispersiile cu *tween* 20, 40 sau 80 și ulei de cadin separă începînd de la a 7-a zi.

Probele care au putut fi omogenizate se conservă corespunzător timp de un an, cu excepția dispersiilor de ulei de cadin cu *tween* 20, 40, 60, care separă.

Unguentele cu vaselină și *tween* 20 în proporție de 10—30% nu sînt omogene. Chiar dacă aparent dispersiile sînt omogene, ele separă în curs de cîteva ore.

Unguentele cu *tween* 40 în proporție de 10% prezintă aceleași caracteristici ca și cele cu *tween* 20. Cu proporție de *tween* 30% se obțin unguente omogene, stabile cu gudron vegetal și nestabile cu gudron de huilă, ulei de cadin, ihtiol, acestea separînd fazele după cîteva zile.

Unguentele cu *tween* 60, 80 în proporție de 10%, macroscopic, sînt omogene ; cele cu gudron vegetal și ulei de cadin încep să separe după 14 zile. Cu *tween* 30% calitatea dispersiilor se îmbunătățește. Faza dispersată (observată la microscop) se află în stare de globule neuniforme ca mărime, dispersate neomogen.

b) *Unguente cu vaselină-span 10%*

Spanurile, oleofile, îmbunătățesc capacitatea de dispersare a gudronului de huilă, gudronului vegetal, uleiului de cadin și ihtiolului.

Substanțele medicamentoase se triturează bine cu span 40, 60 sau 80, primele două fluidificate prin ușoară încălzire, apoi se adaugă în porțiuni vaselina (axungie, amestec de vaselină-lanolină, axungie-lanolină, după caz). Componentele se amestecă pînă la obținerea unguentelor bine omogenizate.

Este de recomandat ca amestecul de gudron de huilă, gudron vegetal, ulei de cadin, ihtiol și cu span să se mențină încă cîteva minute pe baia de apă, la aproximativ 50°, apoi să se adauge celelalte componente ; astfel, dispersia este mult mai fină. Faza dispersată din unguent apare în cîmpul microscopic punctiformă, ca microparticule foarte dese. După un an, faza dispersată din unguent nu separă.

Unguentele cu vaselină-span, deși la preparare sînt omogene, ele cu timpul suferă modificări. Preparatele cu span 40 și gudron de huilă și ulei de cadin sau cele cu span 60 și gudron de huilă au tendință să separe după 14 zile, la amestecare, ele devin însă iar omogene.

La microscop se observă că globulele sînt foarte mici, cu excepția unguentului cu span 80 și gudron de huilă, în care faza dispersată se găsește sub formă de mici insule neregulate.

Fig. 1. — *Tween* 80 + gudron mineral părţi egale. Dispersie parţial omogenă cu microparticule punctiforme foarte dense şi numeroase ; Θ mediu 3 μ.

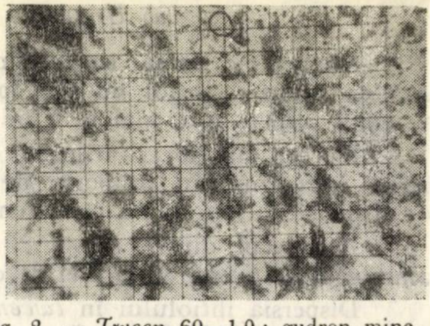


Fig. 2. — *Tween* 60—1,0 ; gudron mineral — 1,0 ; vaselină — 8,0. Particule neuniforme, dispersate neomogen, mărimi variabile : unele mici Θ mediu 5μ şi altele mari Θ 105/200μ.

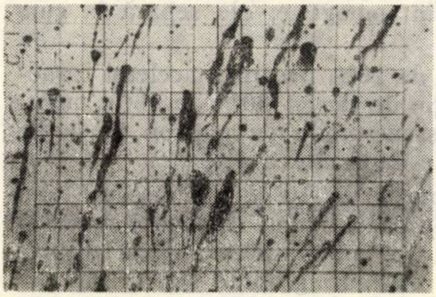


Fig. 3. — *Tween* 80—1,0 ; gudron mineral — 1,0 ; vaselină — 8,0. Fragmente negre-maro, mărimi şi forme variabile, dispersie neuniformă.
Diametru pentru cele mici 15μ, cele medii 15/72μ, cele mari 50/300μ.

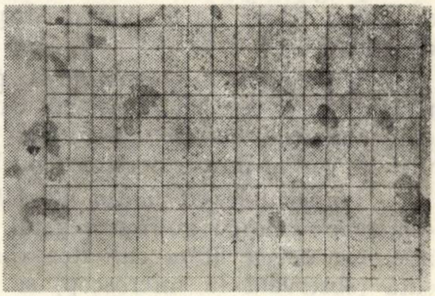


Fig. 4. — *Tween* 80—1,0 ; ihtiol — 1,0 ; vaselină — 8,0. Pete galbene neuniforme ca dispersie şi mărime. Pete variabile : 50/70μ—75/180μ.

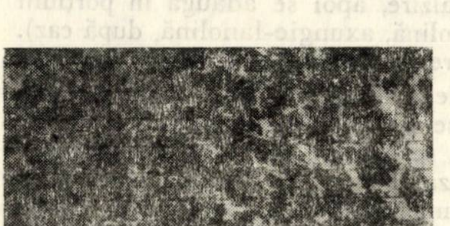


Fig. 5. — Span 80 + gudron mineral părţi egale. Dispersie sub formă de microparticule punctiforme foarte dense, izolate sau aglomerate cu Θ 3μ.

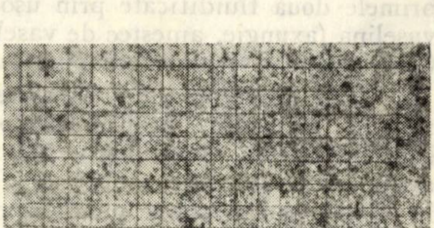


Fig. 6. — Span 60—1,0 ; gudron mineral — 1,0 ; vaselină — 8,0. Microparticule brune, dense, punctiforme, dispersie relativ omogenă. Diametru mediu 4μ şi rare particule cu Θ variabil 20—35μ.

După un an, din unguentele cu span 40, separă cele cu gudron de huilă, gudron vegetal şi ulei de cadin şi nu separă cele cu ihtiol. Din cele cu span 60, la fel separă gudronul de huilă, gudronul vegetal şi ihtiol, iar cele cu ulei de cadin se întăresc, masa devine rezinoasă, iar cele cu span 80 nu separă decît uleiul de cadin.

c) *Ungiente cu vaselină-t w e e n-span*

S-au folosit *tween* 80 şi span 80, care la experimentările anterioare au dat rezultate satisfăcătoare.

Au fost folosite două amestecuri : primul, *tween* 80 în proporţie de 6,2% şi span 80 4,5%, amestec cu HLB=10,5 şi care produce emulsii ulei/apă şi al doilea, cu *tween* 80, 0,7% şi span 80 10%, amestec cu HLB = 5 şi care produce emulsii apă/ulei.

Baza de unguent cu HLB = 10,5 dispersează bine gudronul vegetal, uleiul de cadin şi ihtiolul şi mai puţin bine gudronul de huilă, pe cînd cea cu HLB=5 dispersează mult mai bine. Unguentele se conservă bine.

d) *Unguente cu vaselină-t e p o l 1%*

Dispersiile cu *teepol* (amestec de săruri de sodiu sulfatate ale alcoolilor graşi), şi cu gudron vegetal şi ulei de cadin sînt omogene, cele cu gudron de huilă şi ihtiol sînt neomogene, cu particule de dimensiuni mari. Deşi unguentele la preparare sînt omogene, totuşi faza dispersată separă după 7 zile, în special la unguentele cu gudron de huilă şi gudron vegetal.

e) *Unguente cu vaselină-polietilenglicoli 10%*

Dispersarea cu polietilenglicoli 300, 1 500 sau 4 000 produc dispersii diferite ; cele cu polietilenglicol 300 sînt fluide, cele cu polietilenglicol 1 500 sau 4 000 au consistenţa unguentelor.

Cu gudronul de huilă, gudronul vegetal şi ihtiol se obţin dispersii foarte fine şi conservabile, iar cu uleiul de cadin nu se amestecă. Timp de un an probele îşi păstrează omogenitatea, în schimb vîscozitatea creşte. Probele cu ulei de cadin şi probele cu gudron de huilă şi polietilenglicol 1 500 atacă ambalajul din polietilen.

Amestecuri de polietilenglicoli cu greutăţi moleculare diferite, de exemplu părţi egale 300 şi 1 500 sau 400 şi 4 000 produc unguente omogene, onctuoase, colorate brun-verzui cu gudronul de huilă, maro cu gudronul vegetal, maro-deschis cu uleiul de cadin şi cafeniu-deschis cu ihtiolul.

Unguentele cu primul amestec sînt mai puţin consistente decît cele cu al doilea amestec. Conservarea este bună timp de un an, afară de probele cu ulei de cadin care separă faza dispersată.

Unguentele cu vaselină-polietilenglicoli şi cu gudron de huilă, gudron vegetal şi ulei de cadin separă la scurt timp după preparare.

Chiar dacă creşte cantitatea de polietilenglicoli pînă la 30%, nu se obţin rezultate mai bune.

Unguentele cu polietilenglicoli 1 500, 4 000, 6 000 şi gudron de huilă sau ihtiol sînt satisfăcătoare ; globulele dispersate sînt mari, vizibile cu ochiul liber.

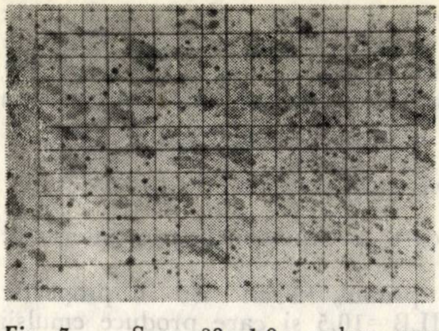


Fig. 7. — Span 80—1,0 ; gudron vegetal — 1,0 ; vaselină — 8,0. Globule de mărimi diferite, dispersate neuniform, unele mici, Θ mediu 7μ, altele mijlocii și mari 40/75μ.

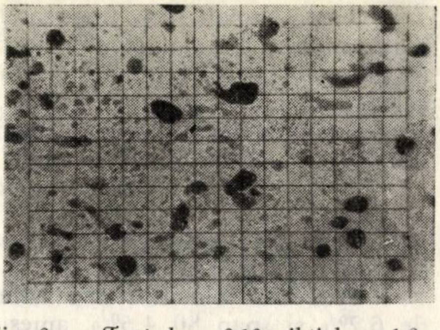


Fig. 8. — *Teepol* — 0,10 ; ihtiol — 1,0 ; vaselină — 9,0. Picături maro dispersate neregulat, de mărimi variabile ; mici Θ de la 25μ sau mari, Θ 75—100μ.

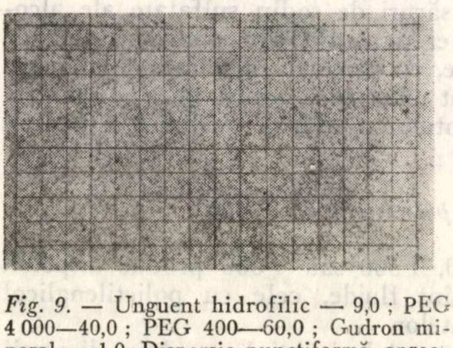


Fig. 9. — Unguent hidrofilic — 9,0 ; PEG 4 000—40,0 ; PEG 400—60,0 ; Gudron mineral — 1,0. Dispersie punctiformă, aproape omogenă, culoare brună, Θ mediu 3μ.

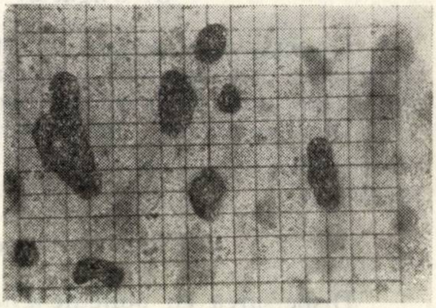


Fig. 10. — Polietilenglicol 400—1,0 ; gudron vegetal — 1,0 ; vaselină — 8,0. Pete de culoare brună închis, de mărimi variabile, unele mici, cu Θ mediu 7μ și altele mari de la 67/72 la —160/360μ.

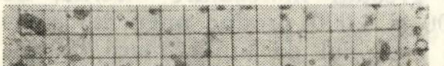


Fig. 11. — PEG 4 000—1,0 ; ihtiol — 1,0 ; vaselină — 8,0. Pete dispersate neomogen, de mărimi variabile, Θ 10μ —145/195μ.

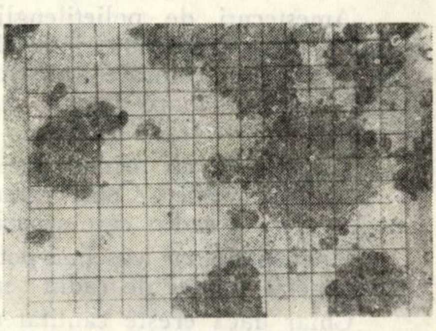


Fig. 12. — PEG 6 000—1,0 ; ulei de cadin — 1,0 ; vaselină — 8,0. Fragmente de mărimi variabile, dispersate neregulat. Unele mici, cu Θ 15μ și altele mari de 390/450μ.

În curs de un an faza dispersată separă, afară de gudronul vegetal din polietilenglicol 4 000 şi ihtiolul din polietilenglicolii 1 500, 4 000, 6 000.

f) *Unguente cu vaselină-laurilsulfat de sodiu 3%*

Dispersiile cu laurilsulfat de sodiu (agent de dispersie anionic) sînt omogene. Faza dispersată se găseşte în sistem sub formă de globule foarte fine. Produsul cu ulei de cadin posedă globule neregulate.

Acest unguent atacă ambalajul.

Unguentele cu vaselină şi laurilsulfat de sodiu sînt corespunzătoare, omogene, stabile, conservabile, cu excepţia celui cu ulei de cadin, care separă după 14 zile.

g) *Unguente cu vaselină-lanolină 10—30%, tween 10%*

Lanolina şi *tween*-ul îmbunătăţesc capacitatea de dispersare. În toate cazurile se obţin unguente de bună calitate, stabile, conservabile.

Adaosul de apă (vaselină-lanolină-apă 10%) favorizează o şi mai bună dispersare, apa contribuind la formarea unei emulsii stabile. Faza dispersată se găseşte sub formă de globule foarte mici. Unguentele cu apă sînt mai deschise la culoare decît cele anhidre. Stabilitatea şi conservabilitatea este la fel de bună.

h) *Unguente cu vaselină-lanolină 10—30%, span 10%*

Unguentele cu vaselină-lanolină la care s-a asociat şi span 40, 60 sau 80 sînt de aspect omogen. Culoarea diferă dependent de substanţa medicamentoasă : verde-închis cu gudron de huilă, cafenie-roşcată cu gudron vegetal, maro cu ulei de cadin şi cafenie-deschis cu ihtiol. După un an nu separă faza dispersată.

La adaos de apă (vaselină 80, lanolină 10, apă 10 şi din amestec se folosesc 8 p.) se obţin de asemenea unguente corespunzătoare şi sub aspect tehnic nu se poate face nici o diferenţiere între unguentele anhidre şi hidratate.

i) *Unguente cu vaselină-lanolină 10% şi polietilenglicoli 10%*

Dispersia este satisfăcătoare. Cu cît creşte greutatea moleculară a polietilenglicolului, cu atît baza de unguent se pretează mai puţin la dispersare. Însăşi polietilenglicolul nu se amestecă omogen în baza de unguent.

Adaosul de apă (vaselină-lanolină 10% şi apă 10%) nu îmbunătăţeşte capacitatea de dispersare.

Amestecul de părţi egale de polietilenglicoli 400 şi 4 000 şi alcool cetilic 5%, asociat la baza de unguent hidratată se pretează mai bine la dispersare.

j) *Unguente cu vaselină-lanolină 10% şi teepol 1%*

Teepol-ul nu îmbunătăţeşte calitatea bazei de unguent din punctul de vedere al capacităţii de dispersare. Deşi unguentele apar de aspect omogen, globulele dispersate sînt de diferite mărimi.

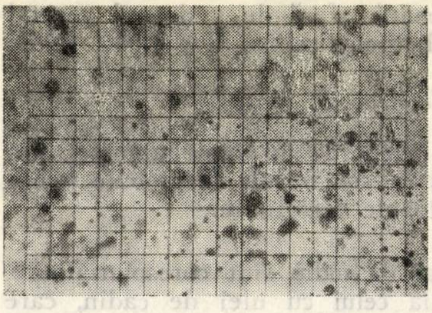


Fig. 13. — Laurilsulfat de sodiu — 0,10 ; ihtiol — 1,0 ; vaselină — 9,0. Globule neuniforme, dispersate neregulat, altele punctiforme. Mărimi ce variază în Θ între 10 şi 75μ.

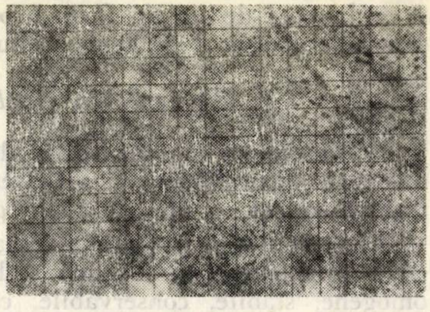


Fig. 14. — *Tween* 80—1,0 ; gudron mineral — 1,0 ; lanolină — 1,0 ; vaselină — —7,0. Dispersie relativ omogenă, particule de mărimi şi forme diferite, Θ 5—15μ.

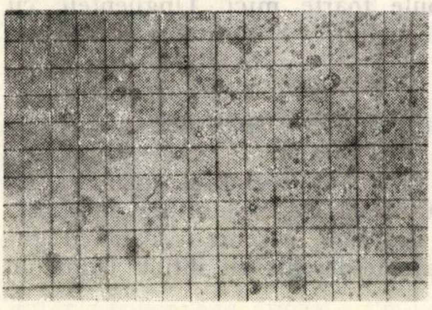


Fig. 15. — *Tween* 80—1,0 ; ihtiol — 1,0 ; lanolină — 1,0 ; vaselină — 7,0. Pete gălbui neregulate, mărimi variabile, Θ 10—50μ.

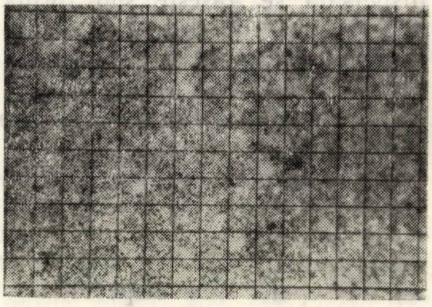


Fig. 16. — Span 40 — 1,0 ; gudron mineral — 1,0 ; lanolină — 1,0 ; vaselină — — 7,0. Microparticule punctiforme dispersate uniform, dense, Θ mediu 3μ.

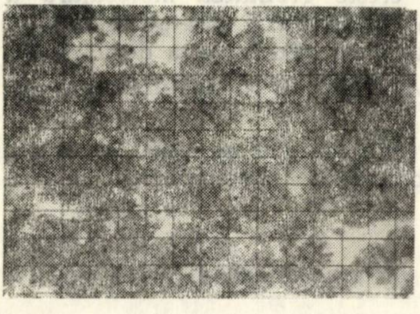


Fig. 17. — Span 80—1,0 ; gudron mineral — 1,0 ; lanolină — 1,0 ; vaselină — — 7,0. Dispersie punctiformă, brună, particule variabile ca mărime, Θ mediu 3μ.

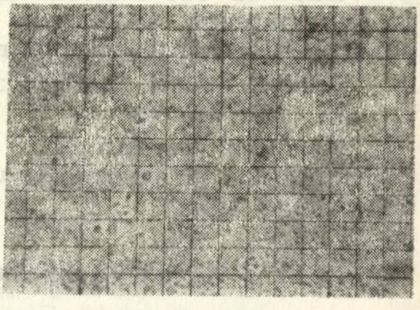


Fig. 18. — Lanolină — 1,0 ; PEG 1 500— 1,0 ; gudron vegetal — 1,0 ; vaselină — — 7,0. Dispersie densă, microparticule de mărimi variabile, de la 10 la 35μ.

k) *Unguente cu vaselină-lanolină 10%/0 și laurilsulfat de sodiu 1%/0*

Adaosul de laurilsulfat de sodiu îmbunătățește capacitatea de dispersare a gudronului de huilă, gudronului vegetal, uleiului de cadin, ihtiolului. Unguentele sînt stabile și conservabile.

Adaosul de apă 10%/0 îmbunătățește și mai mult capacitatea de dispersare. Globulele de fază dispersată sînt foarte mici, uniform împrăștiate în uguent.

l) *Unguente cu axungie-lanolină*

Faza dispersată, care poate fi gudron de huilă, ulei de cadin, ihtiol se găsește în unguent sub formă de globule mici, iar gudronul vegetal sub formă de globule mari.

Ca adaos de apă (axungie 80 g, lanolină 10 g, apă 10 g) nu se remarcă o diferențiere calitativă.

După un an se observă că unguentele cu ihtiol se păstrează bine, cele cu gudron de huilă nu separă, dar distrug ambalajul (borcane din polietilenă și capace din polistiren) și cele cu gudron vegetal și ulei de cadin separă la suprafață un strat granulos, galben, de aproximativ 5 mm.

m) *Unguente cu axungie — tween 10%/0*

Axungia nu este indicată ; dispersiile sînt neomogene, globulele mari, separă după 10 zile, mai ușor la temperatură de peste 25°.

Durata de conservare este limitată. Cu *tween* 80 dispersia este bună.

n) *Unguente cu axungie-span 10%/0*

Unguentele obținute sînt de aspect omogen. Uleiul de cadin separă din unguent, dar prin amestecare se reomogenizează.

După un an, din unguentele cu gudron vegetal, ulei de cadin și ihtiol separă la suprafață un strat alb, granulos, de aproximativ 3 mm.

o) *Unguente cu axungie-polietilenglicoli 10%/0*

Dispersia nu-i satisfăcătoare. Faza dispersată separă cu atît mai ușor, cu cît greutatea moleculară a polietilenglicolului este mai mare.

p) *Unguente emulsii*

Pentru experimentări s-au folosit :

— unguent emulsifiant neionic : vaselină 40%/0, alcool cetilic și ulei de parafină cîte 25%/0, *tween* 10%/0 ;

— unguent emulsifiant anionic : vaselină 40%/0, alcool cetilic 22,5%/0, ulei de parafină 20%/0, laurilsulfat de sodiu 2,5%/0, apă 10%/0.

Ambele baze dispersează gudronul de huilă, gudronul vegetal, uleiul de cadin și ihtiolul. Unguentele sînt omogene, stabile, conservabile.

Alcoolul cetilic poate fi înlocuit cu alcool dodecilic.

II. UNGUENTE HIDROFILE

Gudronul de huilă, gudronul vegetal, uleiul de cadin și ihtiolul au fost dispersate în glicerogeluri de tragacanta, metilceluloză, carboximetil-

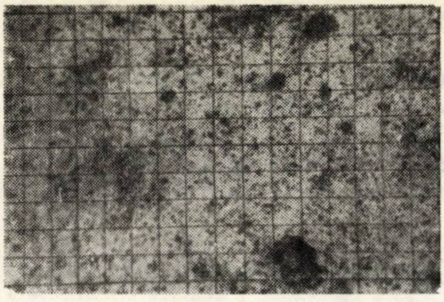


Fig. 19. — Lanolină — 1,0 ; PEG 1 500— 1,0 ; gudron mineral — 1,0 ; vaselină — — 7,0. Particule brun negre, mărimi variabile. Microparticule Θ mediu 15μ şi altele cu Θ variabil 35—120μ.

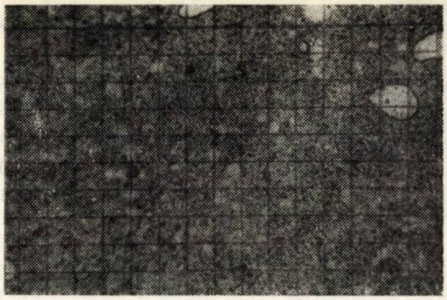


Fig. 20. — Lanolină — 1,0 ; PEG 4 000— — 1,0 ; gudron mineral — 1,0 ; vaselină— — 7,0. Dispersie aproape omogenă, cu particule brun-negre, mărimi variabile, Θ mediu de 5μ şi rare cu Θ 15μ.

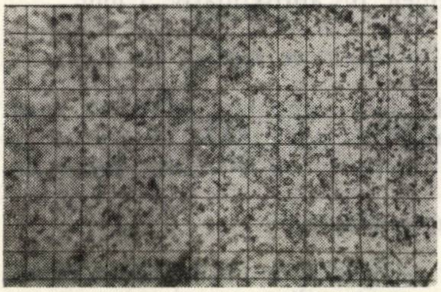


Fig. 21. — Lanolină — 1,0 ; gudron vegetal — 1,0 ; axungia — 8,0. Particule brun-negre, mărimi variabile : unele mici cu Θ mediu 6μ şi unele mari cu Θ variabil de la 15 la 50μ.

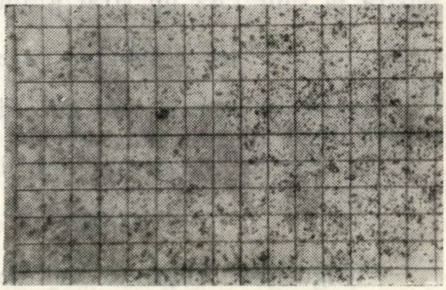


Fig. 22. — Lanolină — 1,0 ; ihtiol — 1,0; axungia — 8,0. Particule mici, neuniforme de culoare brună închis Θ mediu 5μ şi unele mai rare cu Θ variabil 20—30μ.

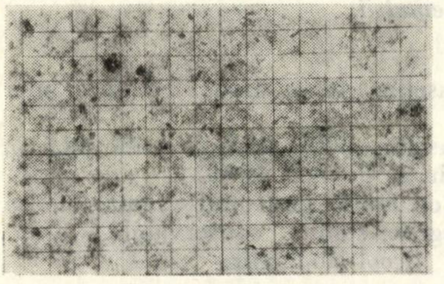


Fig. 23. — Span 80 — 1,0 ; gudron mineral — 1,0 ; axungie — 8,0. Particule de gudron, unele fin dispersate, altele mai mari şi de mărimi variabile. Cele fine Θ mediu 5μ şi cele mari Θ 15—25μ.

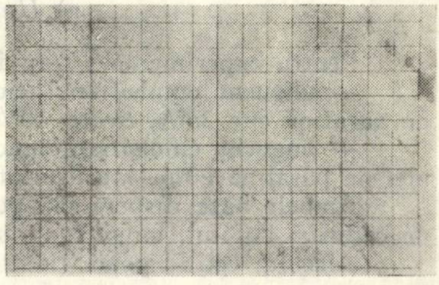


Fig. 24. — Unguent emulsifiant neionic — 9,0 ; gudron vegetal — 1,0. Unguent omogen, particule de gudron fin dispersat, Θ mediu 3μ.

celuloză, alcool polivinilic. Au fost obţinute rezultate şi constatări variate. Glicerogelurile au fost preparate după următoarele formule :

— *Glicerogelul de tragacanta* se prepară după formula : tragacanta 10 g, glicerină 10 g, nipagin 0,1 g, apă distilată pînă la 100 g, aplicînd următoarea tehnică: tragacanta pulbere se amestecă întîi prin triturare cu glicerina, apoi prin agitare puternică cu apa nipaginică, încălzită la 50—60°, adăugată toată dintr-o dată.

Glicerogelul de tragacanta este omogen, slab opalescent, miscibil cu apa şi soluţia are pH=6.

— *Glicerogelurile de metilceluloză 6%, carboximetilceluloza 10%, carboximetilceluloza sodică 6%, polivinilpirolidona 40%* se prepară după cum urmează : fiecare substanţă în parte se triturează cu glicerină 10%, P.V.P. cu glicerină 40%, se adaugă aproximativ jumătate din cantitatea de apă încălzită la 70—80°, are loc hidratarea, îmbibarea. După 10—15 minute se adaugă deodată restul cantităţii de apă rece, completînd la 100 g şi se agită pînă la omogenizare. Glicerogelului de metilceluloză i se adaugă nipasol 0,1%, iar celorlalte glicerogeluri nipagin 0,05%.

Glicerogelurile de metilceluloză şi derivaţi sînt consistente, omogene şi au reacţie neutră. Glicerogelul de polivinil-pirolidonă este opalescent, dens.

— *Glicerogelul de alcool polivinilic* s-a preparat în concentraţii de 10 şi 40%. Procentul de glicerină este acelaşi ca şi de alcool polivinilic. Se completează cu apă distilată la 100 g.

Se amestecă alcoolul polivinilic cu glicerina şi apoi cu apa încălzită la 70°. Amestecul se menţine pe baia de apă pînă cînd se obţine gelul consistent, omogen.

Substanţele medicamentoase, gudronul de huilă, gudronul vegetal, uleiul de cadin şi ihtiolul, în proporţie de 10%, se amestecă întîi cu parte egală de glicerogel, se omogenizează bine şi apoi se adaugă restul cantităţii de glicerogel, amestecînd pînă la omogenizare.

Glicerogelul de tragacanta produce dispersii de aspect omogen cu gudronul vegetal şi ihtiol, faza dispersată aflîndu-se în sistem sub forma unor insuliţe. Dispersia cu gudronul de huilă şi uleiul de cadin este neomogenă şi faza dispersată începe să separe după 10 zile.

După un an dispersia cu gudronul vegetal neseparată devine vîscoasă şi elastică, iar dispersia cu ihtiol pierde apa, capătă consistenţa gelatinei şi culoarea neagră.

Glicerogelurile de metilceluloză şi carboximetilceluloză nu se pretează pentru dispersare, ele se aglomerează sub forma unei mase plastice şi la triturare separă glicerina şi gudronul de huilă, gudronul vegetal, uleiul de cadin, ihtiolul. Faza dispersată se găseşte sub formă de particule mari şi neregulate.

În timp de un an dispersia cu glicerogel de metilceluloză şi gudron de huilă capătă aspect de masă brună, pierde apa şi se desprinde de borcan. Dispersia cu gudron vegetal se strînge într-o masă elastică şi separă un lichid brun, dispersia cu ulei de cadin se prinde în masă tare, neagră, iar cea de ihtiol în masă spongioasă.

Dispersiile cu carboximetilceluloză sodică, obţinute în aceleaşi condiţii ca şi cele de metilceluloză, se întăresc, au aspectul nisipos, culoarea neagră ; cele cu gudron de huilă şi cu gudron vegetal pierd apa şi masa devine elas-

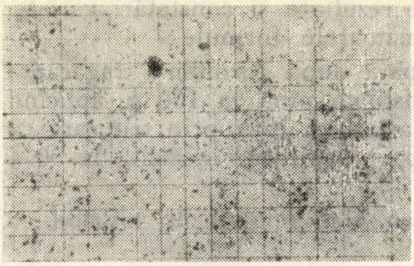


Fig. 25. — Unguent emulsifiant anionic — 9,0 ; gudron mineral — 1,0. Dispersie cu particule de mărimi variabile : Θ mediu 5μ și unele mai rare cu Θ variabil 15—50 μ.

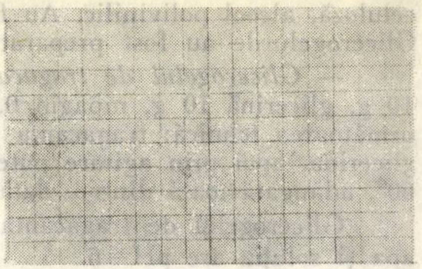


Fig. 26. — Unguent emulsifiant anionic — 9,0 ; ihtiol — 1. Unguent omogen, particulele de ihtiol sînt bine dispersate, Θ mediu 3μ.

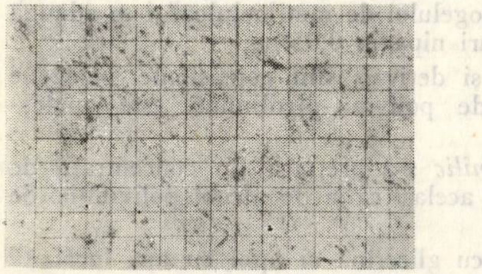


Fig. 27. — Mucilag C.M.C. 10% — 9,0 ; gudron vegetal — 1,0. Particule de gudron de mărimi variabile : Θ 3μ și altele mai rare, alungite 10/70μ.

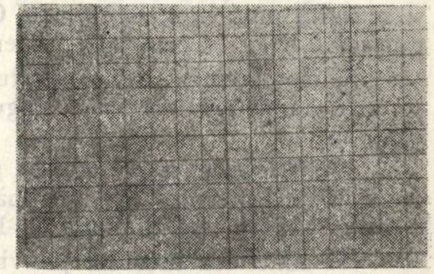


Fig. 28. — Mucilag de polivinilpirolidonă 40% — 9,0 g. Gudron mineral — 1,0 g. Dispersie punctiformă, fină, omogenă, de culoare cafenie închis, cu Θ mediu 3μ.

tică, la cele cu ulei de cadin și nu se întăresc, dar aspectul este neomogen la cele cu ihtiol.

Dispersiile cu glicerogel de alcool polivinilic 10%, la preparare au aspectul omogen. După 7 zile se observă tendința de separare a fazei dispersate, exceptînd preparatele cu ihtiol, care rămîn omogene.

La microscop se observă că globulele sînt dispersate neuniform.

În timpul conservării toate preparatele se prind în masă compactă, granuloasă, elastică.

Preparatele cu glicerogel de alcool polivinilic 40% au aspectul omogen, consistența asemănătoare mierii. Globulele dispersate sînt fine. Se păstrează bine și nu separă fazele.

Dispersiile cu polivinilpirolidonă sînt de culoare cafenie închis pînă la negru, fluide, omogene, nu separă în timp.

Cu apa dau soluții aproape coloidale.

CONCLUZII

S-au preparat unguente lipofile și hidrofile în care s-au încorporat gudron vegetal (*a*), gudron mineral (*b*), ulei de cadin (*c*) și ihtiol (*d*). *Tween-urile* 20, 40, 60, 80 în proporție de 10—30% dispersează omogen *a*, *b*, *c*, *d*. Unguentele cu vaselină și gudroanele dispersate de *tween*-uri

sînt omogene la preparare, dar în timp nu se conservă. Asemănător se comportă şi unguentele preparate cu *teepol*.

Spanurile oleofile 40, 60, 80 sînt superioare *tween*-urilor ca agenţi de dispersie a gudroanelor simple sau încorporate în vaselină. Amestecurile de *tween*-span-H.L.B. = 5 dispersează mai bine *a*, *b*, *c*, *d* în vaselină decît *tween*-span-H.L.B. = 10,5.

Polietilenglicolii 300, 1 500, 4 000 în concentraţie 10% dispersează *a*, *b*, *d* nu şi *c*.

Polietilenglicolii în cantitate egală cu gudroanele au dat rezultate satisfăcătoare de dispersie pentru *b* şi *d* în vaselină.

Cu *a* şi *c* se obţin unguente necorespunzătoare.

Lanolina 10—30% în amestec cu vaselina îmbunătăţeşte capacitatea de dispersie *a*, *b*, *c*, *d*. Calitatea unguentelor creşte la adaosul de *tween*-uri sau spanuri 10%, mai puţin la polietilenglicoli. Dispersia este şi mai bună cînd baza de unguent este hidratată.

Axungia singură nu este indicată pentru dispersia *a*, *b*, *c*, *d*. Adăugarea în amestec de polietilenglicoli, cantitate egală cu gudroanele, nu duce la unguente omogene. *Tween*-ul şi spanul 10% în axungie duc la o bună dispersie *a*, *b*, *c*, *d*.

Bazele hidrofile preparate cu PEG cu greutăţi moleculare diferite (părţi egale PEG 300 şi 1 500 sau 400 şi 4 000), cu sau fără adaos de alcooli superiori, dispersează bine *a*, *b*, *c*, *d*.

Laurilsulfatul de sodiu dispersează bine *a*, *b*, *c*, *d* în vaselină.

Unguentul emulsifiant neionic şi anionic dispersează bine gudroanele, dînd preparate conservabile şi stabile.

Glicerogelurile de tragacanta 10%, metilceluloza 6%, carboximetilceluloza 10% şi carboximetilceluloza sodică 6% dispersează omogen numai ihtiolul.

Alcoolul polivinilic şi polivinilpolidona dau rezultate bune numai în concentraţie de 40%.

BIBLIOGRAFIE

1. HUSSA I. W. — Pharmaceutical Dispensing, Ed. Hussa Brothers, Iowa, 1959.
2. SCHULZBERGER W. — Dermatology Diagnosis and Treatment, ediţia a 2-a, The Year Book Publishers, Chicago, 1961.
3—4. KING I. C., LLOYD W. R. — *J. Amer. pharm. Ass., pract. Pharm. Ed.*, 1959, nr. 20, p. 88—90.
5. DYKMAN M. — *Pharm. J. Sci*, 1958, vol. 91, p. 240—242 ; *Chem. Abstr.*, 1959, nr. 4, p. 3 604.
6. WEYNE GOETTSCH R., ZOPF L. — *J. Amer. pharm. Ass., pract. Pharm. Ed.*, 1956, nr. 17, p. 396—400.
7. KELSEY R. W. — *Aust. J. Pharm.*, 1955, vol. 36, p. 9—10 ; PFLAAG S. C., ZOPF C. L. — *U. S. armed Forces med. J.*, 1951, nr 2, p. 1 177—1 181 ; *Chem. Zbl.*, 1956, p. 3 373.
8. LONGHIN S. şi colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 9, p. 529.
9. POPESCU C., BRĂILEANU CL. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, nr. 4, p. 375.

Articol intrat în redacţie la 26.X.1967.

Indicele de clasificare : 615.415.7

REFERATE

CARACTERISTICILE REOLOGICE ALE BAZELOR DE UNGUENTE-EMULSII CU SEU DE CAPRĂ, ULEI DE SEMINȚE DE BUMBAC ȘI LANOLINĂ, **K. Christoff, L. Draganova,** Pharmazie, 1967, nr. 4, p. 208—212

În vederea valorificării resurselor interne, autorii studiază caracteristicile seului de capră ca atare și în amestecuri cu lanolina și uleiul de semințe de bumbac, stabilind caracteristicile reologice ale unguentelor emulsii realizate prin încorporarea de apă în proporții de 1:5. Sînt prezentate reogramele sistemelor binare de seu de capră și ulei de semințe de bumbac în diferite raporturi (8:2 pînă la 5:5), precum și tabele referitoare la cedarea din sistemele cu trei componente a substanțelor medicamentoase, comparativ cu axungia. Se stabilește o corelație între viscozitatea statică a bazelor studiate și viteza de resorbție și se arată modul în care prezența lanolinei influențează structura microscopică a unguentelor. Din rezultatele prezentate reiese că amestecurile de seu de capră și ulei de semințe de bumbac în proporțiile de 60:40 dau rezultatele cele mai bune cînd sînt asociate cu lanolina în proporții variind de la 5 la 20%.

E. Savopol

REOLOGIA UNOR EMULSII ULEI ÎN APĂ STABILIZATE CU FILME COMPLEXE CONDENSATE, F. A. J. **Talman, P. J. Davies, E. M. Rowan,** J. Pharm. Pharmacol., 1967, vol. 19, nr. 7, p. 417—425

Autorii studiază reologia unor emulsii ulei în apă, în care faza uleioasă a fost respectiv : ulei de parafină, de arahide, de ricin și miristat de izopropil. În faza uleioasă au fost solubilizați : alcool cetostearilic, lauric sau oleic în concentrații de 1, 2, 4, 6, 8, 10% ; în faza apoasă au fost solubilizați : cetomacrogol 1 000, sorbester Q_{12} (polioxietilensorbitan monolaurat), sorbester Q_{17} (polioxietilensorbitan monooleat), cetrimid, laurisulfat de sodiu și laurat de potasiu în concentrații de 0,5%.

Toate emulsiile preparate cu alcool oleic au fost fluide, dar componenta hidrosolubilă nu a influențat semnificativ. Emulsiile care conțineau alcool cetostearilic (sub 1,5%) au fost fluide ; la concentrații mai mari curba viscozitate/concentrație a diferit mult față de cea obținută la emulsiile cu alcool oleic. În cazul în care în faza apoasă se aflau substanțe hidrosolubile, concentrația alcoolului cetostearilic în faza uleioasă s-a menținut în limita concentrației de saturare.

Emulsiile cu alcool lauric (solubil în toate proporțiile cu uleiul de parafină) au fost influențate de tipul componentei hidrosolubile, viscozitatea crescînd în prezența agenților ionici. Nu s-au observat diferențe semnificative în comportarea emulsiilor cu concentrație constantă a fazei uleioase și concentrație constantă a fazei apoase, cînd raportul fazelor a fost modificat, ceea ce conduce la concluzia că raportul fazelor nu influențează comportarea reologică a emulsiilor.

Pe de altă parte, viscozitatea fazei interne nu a influențat proprietățile de scurgere a emulsiilor, ceea ce conduce la concluzia că viscozitatea crescută a fazei interne (datorită precipitării alcoolului cetostearilic) nu influențează proprietățile reologice ale emulsiei. În acest caz, singura explicație a comportării reologice a emulsiilor cu concentrații mai mari de alcool cetostearilic în faza uleioasă este faptul, demonstrat de autori, că acest alcool migrează în faza apoasă și în prezența componentelor hidrosolubile formează geluri viscoase.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 5, anul 1968

Determinarea tensiunii limită de deplasare a unor unguente. Nota a II-a

CL. BRĂILEANU, CORNELIA FICA, ELENA GHERGHINIU

Laboratorul de galenică, Facultatea de farmacie, București

Consistența unguentelor este dată de o serie întreagă de factori care se condiționează reciproc : forțe de adeziune și coeziune, flexibilitate (elasticitate), plasticitate, viscozitate, tixotropie, structură micelară etc. Practic, este imposibil de stabilit limitele de influență ale unui factor în prezența celuilalt.

Pe lîngă determinările calitative și cantitative caracteristice formelor farmaceutice, în cazul unguentelor mai determinăm și proprietățile reologice.

Într-o lucrare anterioară s-a indicat una din constantele reologice — tensiunea limită de deplasare —, proprietatea unguentelor de a opune oarecare rezistență la ungere pe piele sau mucoase și determinarea acesteia cu ajutorul unui dispozitiv construit în cadrul laboratorului.

Practic, tensiunea limită de deplasare s-a determinat după formula :

$$\Theta = \frac{\text{G. maximă} - 1{,}5\,(\text{f} + \text{g. tal.})}{\text{S}} \cdot \frac{1}{1{,}5} \longrightarrow \text{g/cm}$$

$$\Theta = \frac{\text{G. maximă} - 1{,}5\,(\text{f} + \text{g. tal.})}{\text{S}} \cdot \frac{1}{1{,}5} \cdot 981 \longrightarrow \text{dyne/cm}^2$$

Θ = tensiunea limită de deplasare ;
f = corecția rulmentului ;
g. tal. = greutatea talerului ;
G. maximă = greutatea de pe taler la stratul cînd lama alunecă ;
S = suprafața stratului.

Primele date de laborator au arătat că dacă tensiunea limită de deplasare este mare, unguentul se întinde mai greu pe piele și prin urmare structura lui chimică este mai rezistentă.

Scopul lucrării de față este de a determina valoarea acestei constante reologice la o serie de unguente, pentru a vedea în ce măsură tensiunea limită de deplasare variază și dacă pe baza acesteia se poate face o diferențiere a unguentelor și posibilitatea folosirii lor cît mai rațional.

EXCIPIENŢI CU VASELINĂ-CEARĂ

Ca excipienţi, se prescrie în receptura magistrală vaselina albă sau galbenă. Acestea au o consistenţă moale, stabilitate şi conservabilitate indefinite, inerţie chimică. Miscibile în orice proporţie cu uleiurile grase şi grăsimi, în afară de uleiul de ricin. Este insolubilă în apă şi glicerină, puţin solubilă în alcool, uşor solubilă în solvenţi organici.

Un dezavantaj al vaselinei este că prezintă uneori un punct de topire prea scăzut. Corectarea acestui inconvenient se face prin adăugare de ceară sau parafină 5%.

S-au preparat unguente pe bază de vaselină albă, la care s-a adăugat ceară galbenă 2—10% şi s-au determinat punctul de picurare, coeficientul de apă şi tensiunea limită de deplasare. Rezultatele sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Componente		Punct de picurare	Coeficient de apă (%)	Tensiunea limită de deplasare (dyne/cm)
Vaselină (g)	Ceară galbenă (g)			
98	2	46	12	0,304/298,22
97	3	47	16	0,491/488,67
96	4	47^5	22	0,700/686,701
95	5	49	26	0,804/788,72
94	6	49^5	28	0,908/890,74
92	8	—	—	1,064/1 043,78
90	10	—	—	1,11/1 088.91

Din tabelul I se observă cum cresc punctul de picurare şi coeficientul de apă — cantitatea de apă încorporată de 100 g unguent — o dată cu mărirea cantităţii de ceară, ajungînd pînă la concentraţia de 10% ceară (fig. 1).

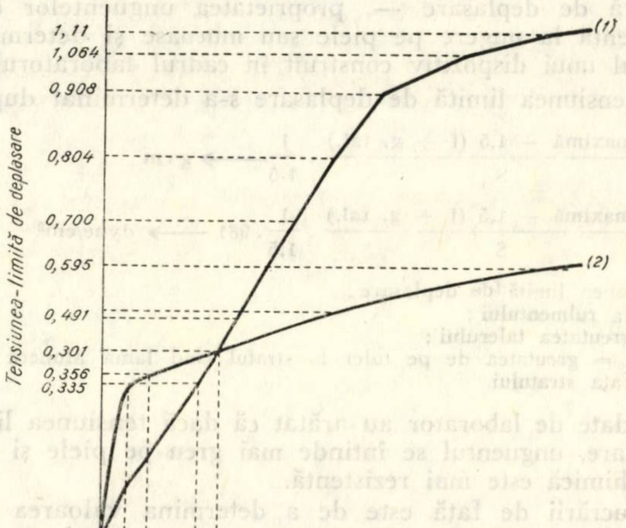


Fig. 1 şi 2

Încorporînd în vaselină ceară galbenă în cantitate peste 10%, proba de laborator nu se mai poate efectua, lamela de sticlă nu se mai deplasează de pe suprafaţa unguentului.

Variaţia acestei constante — T.L.D. — s-a determinat, în aceleaşi baze de unguent, după 1, 3, 10 şi 30 de zile (unguentele păstrate la temperatura constantă de laborator) şi s-a constatat că această constantă reologică nu variază.

EXCIPIENŢI CU VASELINĂ-PARAFINĂ

Observaţii asemănătoare se constată şi la încorporarea parafinei — cantităţi diferite — în vaselină (tabelul II).

Tabelul II

Componente		Punct de picurare	Coeficient de apă (%)	Tensiunea limită de deplasare (dyne/cm)
Vaselină (g)	Ceară galbenă (g)			
99	1	45	10	0,335/328,63
98	2	49	10	0,356/349,23
95	5	54	10	0,387/379,64
90	10	56	10	0,491/481,67
80	20	57	10	0,595/583,69

Adaosul de parafină solidă în vaselină 1—20% face să crească punctul de picurare de la 45 la 57°.

Variind cantitatea de parafină solidă în vaselină, coeficientul de apă rămîne constant.

Asemănător unguentelor cu ceară şi acestor unguente li s-a determinat variaţia T.L.D. în timp.

Tabelul III

Componente		Variaţia tensiunii limită de deplasare (dyne/cm)				
Vaselină (g)	Parafină (g)	La preparare	1 zi	3 zile	10 zile	30 de zile
99	1	0,335/328,63	0,366/359,04	0,366/359,04	0,366/359,04	0,366/359,04
98	2	0,356/349,23	0,366/359,04	0,387/379,64	0,387/379,64	0,387/379,64
95	5	0,387/379,64	0,387/379,64	0,439/430,65	0,439/430,65	0,439/430,65
90	10	0,491/481,67	0,491/481,67	0,491/481,67	0,491/481,67	0,491/481,67
80	20	0,595/583,69	0,595/583,69	0,595/583,69	0,627/615,08	0,627/615,08

Din tabelul III se observă că T.L.D. variază foarte puţin la adaosul de parafină solidă între 1 şi 20% în vaselină.

Fig. 2 ne arată variaţia T.L.D. în unguentele vaselină-parafină.

Comparînd între ele unguentele cu vaselină-parafină şi unguentul vaselină-ceară (fig. 1), se observă că ultimul are T.L.D. mai mare — se întinde mai dificil pe piele. Aceasta se datoreşte structurii cerii, care conţine esteri de alcooli superiori cu acizi graşi, palmitat şi cerotinat de cetil şi miricil, ca şi acizi graşi liberi : cerotic, camaubic, melisic şi numai 15% hidrocarburi saturate.

EXCIPIENȚI CU VASELINĂ-ULEI DE PARAFINĂ

Adaosul de parafină lichidă sau uleiuri vegetale la vaselină face să coboare punctul de topire. Se obține un unguent moale, care nu se pretează la determinarea acestei constante, așa cum se observă în fig. nr. 3.

EXCIPIENȚI CU VASELINĂ-ALCOOL CETILIC-STEARILIC

Alcoolii alifatici grași, de la C_{12}—C_{18}, mai ales alcoolii cetilic și stearilic, sînt utilizați pentru ridicarea punctului de topire al vaselinei, imprimîndu-i proprietăți emoliente și asigurînd stabilitate sistemului dispers.

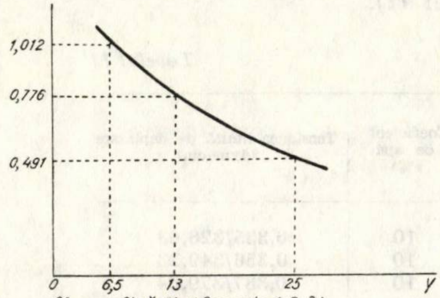


Fig. 3

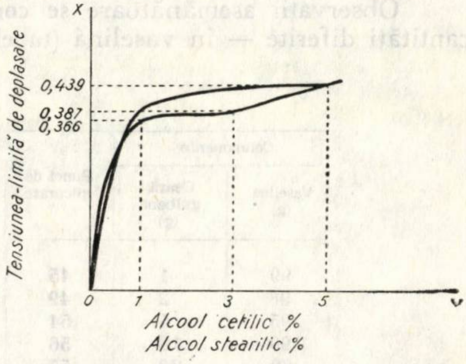


Fig. 4

Alcoolul cetilic $CH_3—(CH_2)_{14}CH_2OH$ (gr. mol. 242,45) și alcoolul stearilic $CH_3CH_2)_{16}CH_2OH$ (gr. mol. 270,50) se aseamănă în proprietăți fizico-chimice : solubilitate, punct de topire, indice de aciditate, de saponificare, de iod, de hidroxil etc. Adăugați în baze de unguent, îmbunătățesc calitățile emulsive ale acestora.

Alcoolul cetilic și stearilic s-au încorporat în vaselină în cantități de 1—5% și s-a determinat T.L.D. după 1—3—10 și 30 de zile.

Tabelul IV

Componente (g)		Tensiunea limită de deplasare (dyne/cm) 1 zi	3 zile	10 zile	30 de zile
Vaselină 99	Alcool cetilic 1	0,366/359,04	0,387/379,64		
	Alcool stearilic 1		0,386/379,64		
Vaselină 97	Alcool cetilic 3 Alcool stearilic 3		0,387/379,64 0,439/430,65		
Vaselină 95	Alcool cetilic 5 Alcool stearilic 5		0,439/430,65 —		

Din fig. 4 se observă că nu există diferențe ale variației T.L.D. între alcoolul cetilic și stearilic la cantitățile de 1,3 și 5%.

În baza de unguent preparat cu alcool cetilic, ulei de parafină, vaselină și apă (tabelul V), T.L.D., determinată după preparare și apoi la 3—10—30 de zile, rămîne constantă în timp.

Tabelul V

Componente (g)		Variația T.L.D. (dyne/cm)			
		La preparare	3 zile	10 zile	30 de zile
Alcool cetilic	6,5				
Ulei de parafină	25	0,491/481,67	0,595/583,69	0,595/583,69	0,595/583,69
Vaselină	31,5				
Apă	37				

Acest lucru confirmă datele din literatură, care arată că alcoolul cetilic adăugat în unguent asigură stabilitatea preparatului în timp.

EXCIPIENȚI CU VASELINĂ-ULEI DE SILICONĂ

Asocierea vaselinei cu uleiurile de siliconă — amestec utilizat în dermatologie în unguente de protecție — se extinde tot mai mult.

Uleiurile de siliconă — polimeri ai derivaților oxigenați de siliciu — sînt lichide clare, cu caracter hidrofob. Se pot amesteca cu alcool cetilic, cetaceu, unt de cacao, monostearat de glicerină, monostearat de polietilenglicol 400, acid lauric, lanolină, acid și alcool stearilic. Nu se amestecă cu glicerina, uleiurile minerale, ceară, carbowaxuri, dar pot fi emulsionate cu unii emulgatori.

Amestecînd vaselina cu 5% ulei de siliconă M 300 se obține un unguent consistent, translucid. Consistența este mai moale decît a vaselinei. În amestecul observat la microscop se disting particule de ulei de siliconă. Cu 10% ulei de siliconă unguentul devine mai opac, cu 20% ulei de siliconă unguentul separă după 72 de ore, iar cu 30% ulei de siliconă unguentul separă după 60 de ore.

Se împiedică separarea prin adaos de colesterol 2%, substanță care se dizolvă în vaselină topită pe baia de apă.

În vaselină colesterinată 2% s-a încorporat ulei de siliconă M. 300 în cantitate de 5—10—20—30% și s-a determinat T.L.D. la 24 de ore 3—10—30 de zile.

Tabelul VI

Componente (g)			Tensiune limită de deplasare (dyne/cm)			
Vaselină	Colesterină	Ulei de siliconă M. 300	24 de ore	3 zile	10 zile	30 de zile
93	2	5	0,335/328,63	0,335/328,63	0,287/281,54	0,287/281,54
98	2	10		0,287/281,54		
77	3	20	0,245/240,83	0,245/240,83	0,190/186,39	0,190/186,39
67	3	30		0,190/186,39		

În fig. 5 se observă că o dată cu creşterea cantităţii uleiului de siliconă, T.L.D. scade de la 0,335 la 0,190.

În cazul folosirii colesterinei, se înlătură separarea uleiului de siliconă, însă unguentul nu capătă o consistenţă mai bună.

Dacă în amestecul de vaselină-colesterol-ulei de siliconă se înlocuieşte colesterolul cu alcool stearilic, se obţin unguente mai consistente,

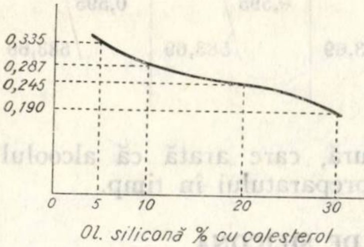


Fig. 5.

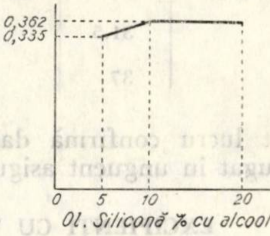


Fig. 6.

omogene şi care nu aderă de lamele de sticlă la efectuarea probelor de laborator.

Adăugînd la vaselină cantităţi crescînde de ulei de siliconă 5—10—20%, se obţin unguente omogene şi consistente atunci cînd se adaugă alcool stearilic în cantităţi 5—10—15%.

Tabelul VII

Componente (g)			Determinarea tensiunii limită de deplasare (dyne/cm)			
Vaselină	Ulei de siliconă M. 300	Alcool stearilic	La preparare	24 de ore	3 zile	10 zile
a 90	5	5	0,335/328,63	0,335/328,63	0,335/328,63	0,287/281,54
b 80	10	10	0,362/335,12	0,362/335,12	0,362/335,12	0,335/328,63
c 65	20	15	0,366/359,04	0,366/359,04	0,366/359,04	0,335/328,63

Pentru toate unguentele T.L.D. nu variază în intervalul de conservare de 3 zile ; ea scade după 10 zile pentru unguentul *a* şi se menţine constantă pentru formulele *b* şi *c*.

EXCIPIENŢI CU VASELINĂ-TWEEN 80

Literatura de specialitate indică folosirea agenţilor tensioactivi neionici sau ionici la prepararea unguentelor. Aceştia reduc tensiunea la interfaţa unui amestec ulei-apă şi provoacă emulsionarea fazei uleioase în apă. Agenţii tensio-activi neionogeni nu reacţionează cu majoritatea substanţelor cu care se asociază, nu sînt toxici şi asigură o bună resorbţie.

S-au preparat unguente cu vaselină şi *tween* 80. variindu-se cantitatea tensioactivului de la 1 la 10%.

Tabelul VIII

Componente (g)		Tensiunea limită de deplasare (dyne/ cm)			
Vaselină	*Tween* 80%	La preparare	24 de ore	3 zile	10 zile
99	1	0,335/328,63	0,335/328,63	0,335/328,63	0,287/281,54
98	2	0,287/281,54	0,287/281,54	0,287/281,54	0,245/240,83
97	3	0,245/240,83	0,245/240,83	0,245/240,83	—
95	5	0,221/216,10	0,221/216,10	0,221/216,10	—
90	10	0,190/186,39	0,190/186,39	0,190/186,39	0,190/186,39

Se observă din tabelul VIII şi din fig. 7 că T.L.D. scade pe măsură ce agentul tensioactiv creşte.

Lanolina ca şi axungia, adăugate la vaselină, duc la unguente moi, neconsistente. În ultimul caz s-a variat cantitatea de axungie 1—20% în vaselină.

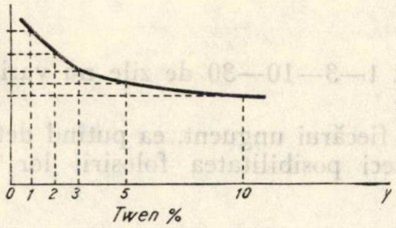


Fig. 7.

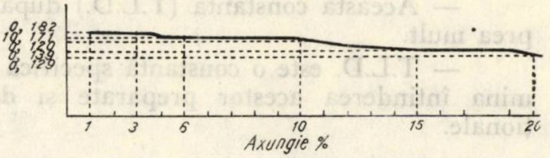


Fig. 8

Se observă din tabelul IX şi din fig. 8 cum adaosul de axungie la vaselină nu modifică prea mult T.L.D., aceasta scăzînd de la 0,182 la 0,129.

Tot astfel, în unguentele emulsii A/U care conţin lanolină, axungia, apă şi alcool cetilic (tabelul X).

Tabelul IX

Vaselină (g)	Axungia (g)	Tensiunea limită de deplasare (dyne/cm)
99	1	0,182/178,54
97	3	0,182/178,54
95	5	0,171/167,75
90	10	—
85	15	0,139/136,35
80	20	0,129/126,54

Tabelul X

Lanolină (g)	Axungia (g)	Apă (g)	Alcool cetilic (g)	Tensiunea limită de deplasare (dyne/cm)
70	5	15	10	1,01/990,80
65	10	15	10	1,01/990,81
60	15	15	10	1,01/990,81
55	20	15	10	0,804/788,72

La variaţia cantităţii de lanolină şi axungia, T.L.D. rămîn aproape constante, variind numai la proba ultimă.

Este necesar în acest caz să se mărească cantitatea de alcool gras şi să se micşoreze din cantitatea de grăsime sau lanolină.

CONCLUZII

— Tensiunea limită de deplasare (T.L.D.) de aceeaşi valoare cu alte constante reologice a putut fi determinată la unguente ce au ca excipient vaselina cu adaos de ceară, parafina, alcooli graşi superiori, uleiuri, axungia, ulei siliconă, *tween* 80.

— Ceara, parafina, alcoolii graşi superiori încorporaţi în vaselină dau unguente cu T.L.D. ridicate ; uleiurile minerale, axungia, *tween*-urile, uleiurile de siliconă micşorează T.L.D.

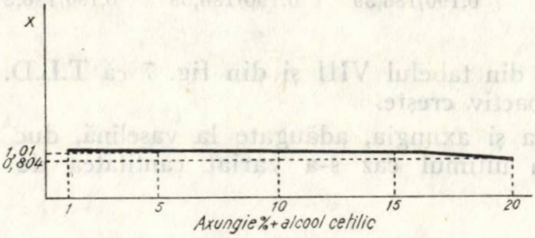


Fig. 9.

— Această constantă (T.L.D.) după 1—3—10—30 de zile nu variază prea mult.

— T.L.D. este o constantă specifică fiecărui unguent, ea putînd determina întinderea acestor preparate şi deci posibilitatea folosirii lor raţionale.

BIBLIOGRAFIE

BOTTONI I. — *Boll. chim. farm.*, 1959, nr. 2, p. 109.

FIILER W., MÜNZEL K. — *Pharm. Acta Helv.*, 1959, vol. 34, p. 246—261.

GRIADUNOVA G. T. — *Apt. Delo,* 1959, nr. 4, p. 56.

GSTIRNER F. — *Pharm. Ztg.*, 1961, nr. 106, p. 1312.

MAKEDONSKA H. — *Acta Pol. pharm.*, 1963, nr. 2, p. 185—191.

NIELSEN, G., MÜNZEL K. — *Pharm. Acta Helv.*, 1960, vol. 35, nr. 7, p. 301—312.

POPESCU C., PÎSLĂRAŞU N., GHERGHINIU EL., GERGHINIU N. — *Farmacia (Buc.),* 1965, nr. 9, p. 557.

POPESCU C., STĂNESCU V., BEACA M., BRĂILEANU CL., MOTOCESCU R. — *Farmacia* (Buc.), 1960, nr. 7, p. 507—519.

SCHULT K. F. — *Farmaco, Ed. prat.*, 1963, nr. 10, p. 509.

WOOD I. N. — *J. pharm. Sci.*, 1963, nr. 3.

Articol intrat în redacţie la 18.X.1967.

Indicele de clasificare : 615.415.7

FARMACIA
vol. XVI, nr. 5, anul 1968

Contribuţii la studiul acţiunii pe celula vegetală a unor derivaţi disubstituiţi ai acil-piperazinei

RODICA OŢELEANU, MARIA RETEZEANU

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Lui Horrom şi Carbon (1) le revine meritul de a fi arătat cei dintîi că şi derivaţii halogenaţi ai piperazinei pot avea proprietăţi oncolitice. Trebuie însă subliniat că lucrările celor doi cercetători americani au avut ca punct de plecare produsul N,N'bis-(3-brom-propionil)-piperazina sintetizat pentru prima dată de Groszkowski (2).

Proprietăţile citostatice importante ale acestui produs, de altfel introdus în terapeutica anticanceroasă sub denumirea de „Vercyte", au determinat pe Groszkowski şi colaboratorii săi (3, 4) să sintetizeze noi derivaţi disubstituiţi halogenoacilaţi ai piperazinei.

Plecînd de la faptul că în cercetările de chimioterapie anticanceroasă celula vegetală în diviziune mitotică se dovedeşte un auxiliar preţios (5, 6) pentru punerea în evidenţă a proprietăţilor citostatice ale substanţelor noi sintetizate, Groszkowski ne-a solicitat colaborarea ca să studiem prin metoda fitobiologică, pusă la punct de noi, eventuala acţiune oncolitică a derivaţilor piperazinici consemnaţi în tabelul I, coloana *a*.

În lucrarea de faţă redăm rezultatele obţinute.

CERCETĂRI PERSONALE

Precizăm de la început că cercetările noastre au urmărit pe de o parte să stabilească care dintre substanţele luate în lucru au acţiune citostatică şi de ce tip este această acţiune, iar pe de altă parte să urmărească eventuala corelaţie dintre acţiunea citostatică şi natura chimică a grupărilor grefate pe nucleul piperazinic.

Pentru realizarea acestui ultim obiectiv noi am mai determinat la substanţele care s-au dovedit a fi active şi CMA (concentratio minima activa) (tabelul I, coloana *c*), noţiune prin care înţelegem cantitatea cea mai mică de citostatic, care, dizolvată într-o soluţie milimolară de cafeină, este capabilă să producă, după 24 de ore de acţiune, la temperatura de 25°±1°, alterarea tuturor figurilor mitotice din vîrfurile meristematice ale rădăcinilor de grîu introduse în această soluţie.

Trebuie să amintim că cercetările noastre anterioare ne-au arătat că la examenul microscopic al rădăcinilor de grîu, menținute numai în soluție milimolară de cafeină, nu se observă nici o alterare a figurilor mitotice, ci cel mult apariția de rare celule binucleate.

Tehnica de lucru este cea indicată în lucrările noastre anterioare (7, 8, 9, 10), adică de a urmări pe meristemele radiculare de grîu, sensibilizate cu cantități mici de cafeină, alterările figurilor mitotice produse de substanțele de cercetat.

Deoarece aceste substanțe sînt insolubile în apă, noi am folosit ca soluție mamă o soluție cloroformică.

Am luat o serie de cutii Petri cu Ø de 10 cm și am pipetat, în fiecare, un volum determinat din soluția cloroformică a fiecărei substanțe.

După evaporarea completă a cloroformului la temperatura laboratorului, am pipetat în fiecare cutie cîte 15 ml dintr-o soluție de cafeină M/1 000.

În paralel, am repetat aceeași operație cu o altă serie de cutii Petri, însă am înlocuit soluția de cafeină cu apă de robinet proaspăt fiartă și răcită.

În fiecare cutie am introdus cîte 10 cariopse de grîu *(Triticum vulgare Vill.)*, germinate în condițiile indicate anterior, le-am acoperit cu capacul respectiv și le-am păstrat timp de 24 de ore la temperatura de $25° \pm 1°$.

După scurgerea acestui timp s-a făcut examenul microscopic al vîrfurilor radiculare de grîu care au suferit acțiunea substanței în prezența și în absența cafeinei.

Examenul microscopic s-a făcut în paralel pe preparate fixate în lichidul Navachine și colorate cu hematoxilină Heidenhain și pe preparate colorate prin metoda rapidă cu orceină acetică.

După cum am arătat și în lucrările noastre anterioare, și în cazul de față există o deplină concordanță între datele obținute prin cele două metode.

Ca substanță etalon am luat produsul N,N'-bis- (3-brom-propionil)-piperazina, ale cărei proprietăți citostatice, după cum am precizat mai sus, sînt bine stabilite.

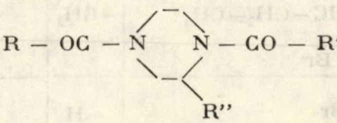
De la început, analiza microscopică ne-a arătat că nici una din substanțele studiate nu este capabilă să producă alterări ale figurilor mitotice în absența cafeinei. În schimb, mare parte din substanțe, în prezența cafeinei, au produs o serie de modificări în celulele în diviziune mitotică. În tabelul I, coloana *d*, am redat în linii mari caracteristicile alterărilor produse de fiecare substanță care s-a dovedit activă.

DISCUȚII

Examinarea atentă a modificărilor cariokinetice produse de substanțele care s-au dovedit active în condițiile noastre de experiență ne permit de la început să le clasificăm în două grupe :

— o grupă o formează produșii numerotați de noi convențional cu nr. 1, 2 și 3 (tabelul I), a căror acțiune este de tip cromatoclazic. Reamintim că alterările produse de substanțele din această grupă se caracterizează prin apariția de cromozomi retardați, punți ana- și telofazice,

Tabelul 1



Nr. crt.	R = R′ *a*	R″ *b*	CM_A g% *c*	Natura alterărilor produse *d*
1	$-CH_2-CH_2$ | Br	$-H$	0,006 6 – 0,009 9	Activitatea de tip alchilant = = cromozomi retardaţi, punţi anafizice şi telofazice, metafaze aberante, nuclei giganţi şi aberanţi, nucleoli măriţi, micronuclei şi în ultimă instanţă nuclei pulverizaţi. Alterări foarte frecvente
2	$-CH_2-CH_2$ | Br	$-CH_3$	0,009 9 – 0,013 3	Activitate de tip alchilant aproape de aceeaşi intensitate şi frecvenţă cu nr. 1
3	$-CH_2-CH_2$ | Cl	$-H$	0,09 – 0,1 %	Slabă acţiune de tip alchilant, mult mai slabă ca nr. 1 uşor toxică în concentraţii mai mari
4	$-CH_2-CH-CH_3$ | Cl	$-H$	0,026 6 – 0,033	Activitate statmodieretică şi de tip alchilant — celule bi-, tri- şi tetranucleate, pseudometafaze, punţi anafazice, nuclei giganţi şi aberanţi, celule binucleate în diviziune (metafază, şi telofază), nuclei cu punte
5	$-HC-CH_2$ | | H_3C Cl	$-H$	0,066 după 48 de ore	Acţiunea de tip statmodieretic şi alchilant de 2 ori mai slabă ca la nr. 4 şi numai după 48 de de ore
6	$-HC-CH_2$ | | H_3C Cl	$-CH_3$	—	Alterări de tip statmodieretic (celule bi- şi trinucleate în zona diferenţiată) şi de tip alchilant (punţi ana- şi telofazice), dar mult mai slabă ca la nr. 4, chiar mai slabă ca la nr. 5.
7	$-CH-CH_2-CH_3$ | Br	$-H$	—	În concentraţii de 0,009 9g % (CM al substanţei etalon) meristemele radiculare în prezenţa acestui produs prezintă un amestec de diviziuni normale şi alterate, dominînd cele normale, în concentraţii mai mari apare efect toxic

Nr. crt.	R = R'	R''	CM_A g%	Natura alterărilor produse
	a	*b*	*c*	*d*
8	$-\underset{Br}{HC}-CH_2-CH_3$	$-CH_3$	—	Idem nr. 7
9	$\overset{Br}{\underset{CH_3}{-C-CH_3}}$	$-H$	—	Idem nr. 7
10	$\overset{Br}{\underset{CH_3}{-C-CH_3}}$	$-CH_3$	—	Idem nr. 7
11	$-\underset{Cl}{HC}-CH_3$	$-H$	—	Idem nr. 7
12	$-\underset{Br}{CH}-CH_3$	$-H$	—	Idem nr. 7
13	$-\underset{CH}{HC}-CH_3$	$-H$	—	Lipsit de activitate citostatică
14	CH_2-Cl	$-H$	—	În concentrație mare — toxică ; în concentrație mică — fără acțiune
15	$-\underset{Br}{CH}-\underset{CH_3}{CH}-CH_3$	$-H$	—	Idem nr. 14
16	$-\underset{Br}{HC}-\underset{CH_3}{CH}-CH_3$	$-CH_3$	—	Idem nr. 14

metafaze cu cromozomi fragmentați, nuclei giganți și aberanți și în ultimă fază pulverizați, micronuclei, nucleoli măriți, modificări specifice agenților alchilanți (fig. 2 *d-g*). Faptul că aceste substanțe nu reacționează decît pe celule sensibilizate cu cantități mici de cafeină, la fel ca și citostaticele alchilante cunoscute și utilizate în terapeutică (derivați azotiperitici, etileniminici (mitomicina C), arată că substanțele sintetizate de Groszkowski și colab. fac parte din grupa agenților alchilanți. De altfel, este exclusă ipoteza emisă de McNair și colab. (11) că ele ar avea acțiune de tip antimetabolit, deoarece cercetările noastre au demonstrat cu suficientă precizie că antimetaboliții, în condițiile noastre de lucru, nu produc nici o alterare a figurilor mitotice ;

— a doua grupă o formează produșii nr. 4—13, a căror acțiune este de tip statmodieretic, adică împiedică formarea peretelui despărțitor care apare în mod normal în telofază, conducînd la formarea de celule plurinucleate (fig. 3 *h-k*). Se știe că substanțele statmodieretice, avînd ca tip

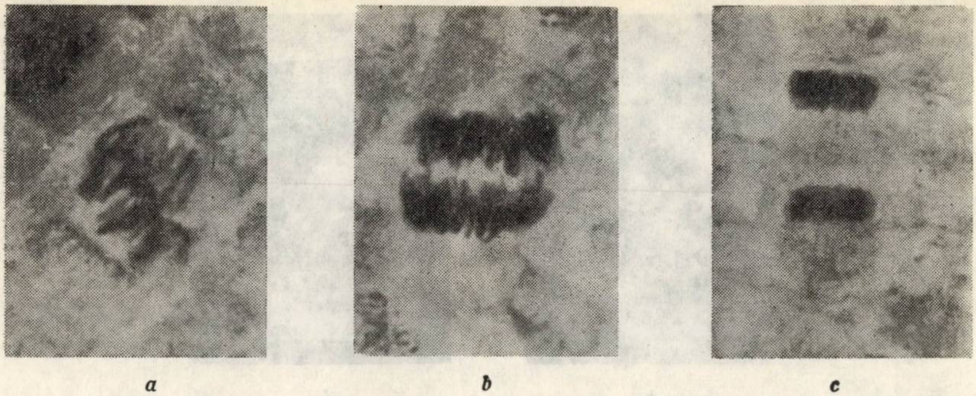


Fig. 1. — Microfotografii ale mitozelor normale în vîrfurile radiculare ale rădăcinilor de *Triticum vulg. Vill.*

a — metafază ; b — anafază ; c — telofază.

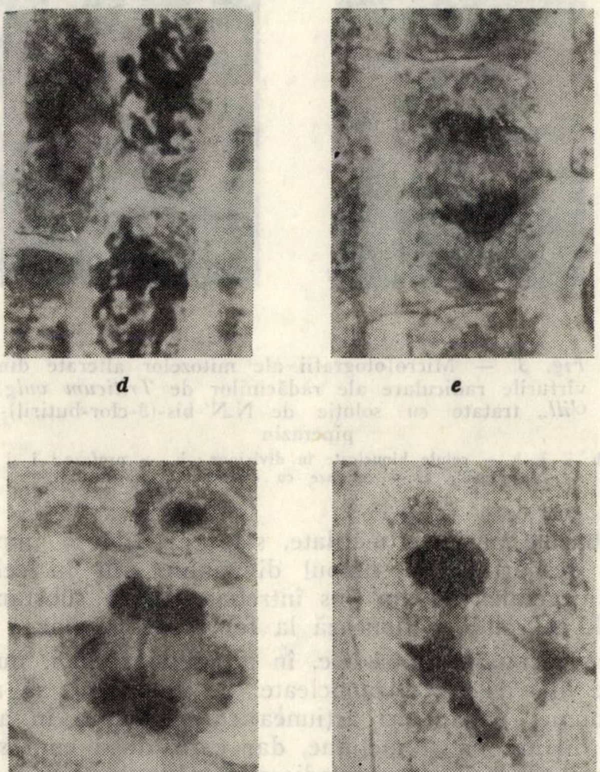


Fig. 2. — Microfotografii ale mitozelor alterate din vîrfurile radiculare ale rădăcinilor de *Triticum vulg. Vill.* tratate cu soluție de N.N′-bis-(3-brom-propionil)-piperazin în soluție de cafeină M/1 000

d — metafaze alterate ; *e, f, g* — anafază și telofază cu cromozomii fragmentați.

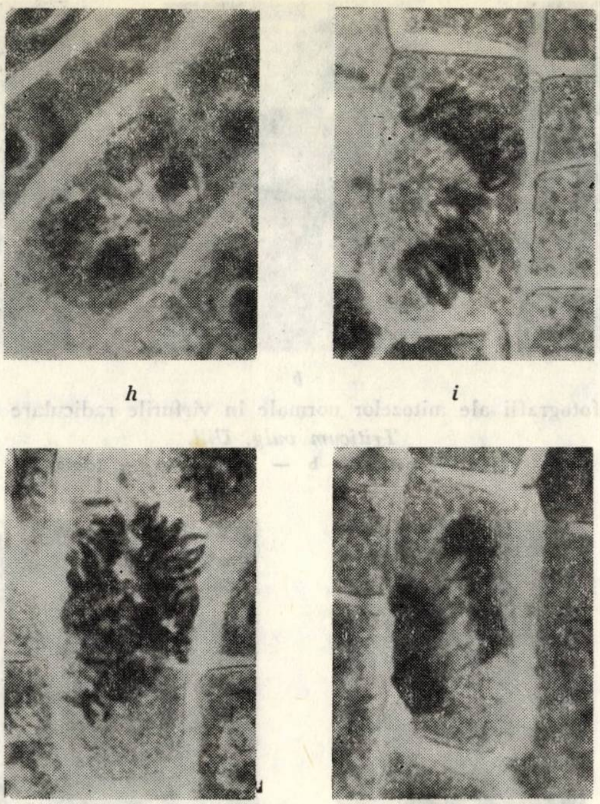


Fig. 3. — Microfotografii ale mitozelor alterate din vîrfurile radiculare ale rădăcinilor de *Triticum vulg. Vill.*, tratate cu soluție de N.N′-bis-(3-clor-butiril)-piperazin

h, i, j, k — celule binucleate în diviziune ; h, — profaze ; i, j — metafaze ; k — telofaze cu cromozomii fragmentați.

reprezentativ bazele purinice metilate, sînt capabile să împiedice apariția noului perete despărțitor în timpul diviziunii, atît în celulele animale, cît și în cele vegetale. Ne-am pus întrebarea dacă substanțele sintetizate de Groszkowski și colab. acționează la fel ca aceste baze.

Faptul că nici una dintre ele, în absența cafeinei, nu produce apariția de celule bi-, tri- și tetranucleate, ne determină să admitem că în realitate ele numai potențează acțiunea cafeinei care în această concentrație singură nu are nici o acțiune, dar care, după cum se știe, în concentrații ridicate are acțiune statmodieretică (12).

Pînă în prezent, rezultatele cercetărilor noastre nu ne permit să precizăm prin ce mecanisme se produce această potențare.

Am arătat la început că paralel cu studiile noastre, axate pe punerea în evidență a eventualei activități citostatice a celor 16 substanțe luate în lucru, noi am urmărit să precizăm în ce măsură celula vegetală în diviziune mitotică poate servi ca test pentru a pune în evidență corelația dintre structura chimică și activitatea farmacodinamică și fiziologică a

acestor substanţe de sinteză. Această corelaţie se impune cu atît mai mult, cu cît pe plan mondial se tinde să se fundamenteze o farmacologie celulară (13), farmacologie în care celula vegetală joacă un rol important.

Ţinem să precizăm de la început să piperazina — nucleul de bază al întregii serii de substanţe trimise în studiu — nu prezintă nici un fel de activitate mitoclazică.

Examinînd structura chimică a acestor substanţe cu acţiune cromatoclazică, se constată că ele conţin cîte două grupări atomice monohalogenate (zise şi grupări citostatice), grefate pe nucleul piperazinic, cu alte cuvinte au configuraţie bifuncţională. Reamintim că geneza activităţii citostatice, în special în seria derivaţilor azotiperitei este condiţionată de prezenţa în molecula lor a cel puţin două grupări funcţionale.

Urmărind intensitatea alterărilor figurilor mitotice produse de substanţele active, în funcţie de concentraţie, se constată că, în afară de prezenţa celor două funcţii citotoxice din molecula lor, activitatea mitoclazică mai este în funcţie atît de natura ionului halogen din grupa funcţională, cît şi de distanţa lui faţă de atomul de azot.

Astfel, pentru substanţele nr. 1 şi 3, care au aceeaşi formulă chimică, diferă numai natura halogenului (pentru substanţa nr. 1 ionul brom, iar pentru nr. 3 ionul clor) ; se poate observa cu uşurinţă din tabelul I, coloana *c*, că substanţa nr. 1 are CM_A cuprins între 0,006 şi 0,009 9 g ‰, pe cînd substanţa nr. 3 are CM_A cuprins între 0,099 şi 0,1 g‰, deci ionul brom imprimă produsului în aceste condiţii o activitate mult mai mare decît ionul clor.

Pe de altă parte, dacă ionul clor sau brom (de exemplu substanţele nr. 11, 12) este legat de C (2) al grupării funcţionale în loc de C (3) cum am văzut mai sus, produsul îşi diminuează activitatea sau o pierde complet, indiferent de natura halogenului.

De asemenea, se mai observă că în geneza şi intensitatea activităţii mitoclazice un rol important îl are şi configuraţia sterică a fiecărei grupări funcţionale. Din datele prezentate de noi (exemplu substanţele nr. 4 şi 5) rezultă că produşii cu radicali normali sînt mai activi decît cei cu radicali ramificaţi.

De asemenea, în geneza proprietăţilor citostatice are mare importanţă şi numărul atomilor de carbon din catenele laterale. Se observă că în cazul cînd gruparea funcţională conţine trei atomi de carbon, produsul este mult mai activ decît altul care are o grupare fie cu doi atomi de carbon (de exemplu substanţa nr. 14), fie cu un număr de carbon peste trei (de exemplu substanţelor nr. 15, 16, care sînt lipsite complet de activitate citostatică).

În sfîrşit, mai facem o ultimă constatare, că în cazul derivaţilor halogenaţi ai piperazinei studiaţi de noi, grefarea pe nucleul piperazinic a unei grupări metil nu amplifică şi nu scade proprietăţile citostatice ale produşilor respectivi.

CONCLUZII

Ansamblul cercetărilor noastre, cît şi rezultatele obţinute, ne permit să tragem următoarele concluzii generale :

1. S-a determinat activitatea citostatică a unor produşi sintetizaţi de Institutul de medicină din Lodz (Polonia).

2. Produşii nr. 1—3 au dovedit acţiune citostatică de tip alchilant ; produşii nr. 4—13 potenţează acţiunea statmodieretică a cafeinei ; produşii nr. 14—16 sînt lipsiţi de activitate.

3. Activitatea mitoclazică este în funcţie de natura ionului halogen şi de distanţa acestuia faţă de atomul de azot cuaternar.

4. Produşii cu radicali normali sînt mai activi decît cei cu radicali ramificaţi.

5. Produşii care au în gruparea funcţională trei atomi de carbon sînt cei mai activi.

6. Grefarea pe nucleul piperazinic a unei grupări metil pe lîngă gruparea bifuncţională nu modifică proprietăţile citostatice ale produşilor respectivi.

BIBLIOGRAFIE

1. HORROM B. W., CARBON J. A. — *Chem. Abstr.*, 1963, p. 955.
2. GROSZKOWSKI S. — *Rocznik. Chem.*, 1960, vol. 34, p. 707.
3. GROSZKOWSKI S. — *Ibidem*, 1964, vol. 38, p. 229.
4. GROSZKOWSKI S., SIENKIEWICZ J., NEYMANN L. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 5, p. 196.
5. OHLERICH G. — *Pharmazie*, 1950, nr. 5, p. 71.
6. ROBSON M. J., KEELS A. C. — Recent Advances in Pharmacology, ediţia a 2-a, Ed. Churchill, Londra, 1956.
7. CONSTANTINESCU GR. D., RETEZEANU M., OŢELEANU R., CONSTANTINESCU M. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1962, vol. 255, p. 1357.
8. CONSTANTINESCU GR. D., RETEZEANU M., OŢELEANU R., CONSTANTINESCU M. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1962, vol. 12, p. 827.
9. CONSTANTINESCU GR. D., RETEZEANU M., OŢELEANU R. — *Arzneimittel. Standardisierung*, 1965, nr. 16, p. 551.
10. CONSTANTINESCU GR. D., RETEZEANU M., OŢELEANU R. — *Pharmazie*, 1963, nr. 10, p. 699.
11. McNAIR T. J., WIBIN F. A., HOPPE E. T., SCHMIDT J. L., PEYSTER F. A. — *J. surg. Res*, 1963, vol. 3, nr. 3, p. 130.
12. CONSTANTINESCU GR. D., RADIAN V., ISTRATESCU L. — Conferinţa naţională de farmacie, Bucureşti, 1958, p. 551.
13. DEYSSON G. — *Actualités pharmacol.*, 1965, vol. 16, p. 62.

Articol intrat în redacţie la 10.XI.1967.

Indicele de clasificare : 615.711.481

RÉSUMÉ

Rodica Oţeleanu, Maria Retezeanu — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'ACTION DE CERTAINS DÉRIVÉS DISUBSTITUÉS DE L'ACYCLE-PIPÉRASINE SUR LA CELLULE VÉGÉTALE

Les auteurs ont étudié, à l'aide d'une méthode physiobiologique originale, l'activité cytostatique des certains dérivés disubstitués halogèno-acylés de la pipérasine.

Les recherches effectuées ont abouti aux résultats suivants :

Sur les 16 substances envoyées par l'Institut de médecine dc Lodz en vue de leur testage, 3 ont manifesté une activité alkylante, 10 potentialisent l'action statmodiérétique de la caféine et 3 se sont avérées dépourvues d'activité.

En outre, il ressort des recherches que :

— l'activité mitoclasique dépend de la nature des ions halogènes et de leur position par rapport à l'atome d'azote quaternaire ;

— les substances à radicaux normaux sont plus actives que celle à radicaux ramifiés ;

— l'activité cytoclasique de ces substances dépend aussi du nombre d'atomes de carbone du groupement fonctionnel, les substances avec 3 atomes de carbone dans le groupement fonctionnel étant les plus actives.

L'introduction d'un groupement méthyle — à côté du groupement bifonctionnel sur le noyau pipérasinique — ne modifie par les propriétés cystostatiques des produits respectifs.

ZUSAMMENFASSUNG

Rodica Oţeleanu, Maria Retezeanu — ZUR ERFORSCHUNG DER EINWIRKUNG VON DISUBSTITUIERTEN ACYL-PIPERAZINDERIVATEN AUF PFLANZENZELLEN

Verfasserinnen studierten mit Hilfe eines selbstentwickelten phytobiologischen Verfahrens die zytostatische Wirkung disubstituierter Acyl-Halogen-Derivate des Piperazins.

Aus den durchgeführten Untersuchungen ergibt sich folgendes :

Von den 16 von der medizinischen Akademie in Lodz zur Testung eingesandten Stoffer hatten 3 Stoffen alkylierende Wirkung, 10 Stoffe potenzieren die statmodieretische Koffeinwirkung und 3 Stoffe erwiesen sich ohne jede Wirkung.

Aus den Untersuchung geht ferner hervor :

— Die mitoklasische Wirkung von der Natur der Halogenionen und von ihrer Stellung gegenüber dem quaternären Stickstoffatom ab ;

— Die Stoffe mit normalen Radikalen sind aktiver als jene mit verzweigten Radikalen ;

— Die zytoklasische Wirkung dieser Stoffe hängt auch von der Zahl der Kohlenstoffatome in der funktionellen Gruppe ab ; die mit drei solchen Atomen sind aktiver.

Der Einbau einer Methylgruppe — neben die bifunktionelle Gruppe am Piperazinkern — ändert nicht die zytostatischen Eigenschaften der betreffenden Stoffe.

SUMMARY

Rodica Oţeleanu, Maria Retezeanu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ACTION ON THE VEGETAL CELL OF DI-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF ACYL-PIPERAZINE

The author investigated with the aid of original phyto-biological methods, the cytostatic activity of di-substituted halogen-acylated derivatives of piperazine.

From these studies, the following results were obtained :

Of the 16 substances sent by Institute of Medicine from Lodz for testing, 3 had an alkylating activity, 10 potentiated the statmodieretic action of coffeine and 3 substances lacked any activity.

The results of this studies were the following :

Mytoclastic activity depends upon the nature of the halogenic ions and on their position in relation to the quaternary nitrogen atom.

Substances with normal radicals are more active than those with ramified radicals.

Cytoclastic activity of these substances depends on the number of carbon atoms in the functional group those with 3 such atoms being more active.

Introduction of a methyl group-near to the bi-functional group on the piperazine nucleus does not change cytostatic properties of the substances.

РЕЗЮМЕ

Родика Оцеляну, Мария Ретезяну — К ВОПРОСУ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ДВАЖДЫ ЗАМЕЩЕННЫХ АЦИЛ-ПИПЕРАЗИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА РАСТИТЕЛЬНУЮ КЛЕТКУ

Авторы при помощи некоторых лично ими разработанных методов исследовали цитостатическое действие дважды замещенных галогенных ациловых производных пиперазина.

Исследования привели к следующим выводам:

— из 16 лекарственных веществ, присланных медицинским Институтом в Лодзи для тестирования, 3 препарата обладают алкилирующей активностью, 10 препаратов потенцируют стато-диуретическое действие кофеина, а 3 препарата не обладают никаким действием.

Из этих исследований можно также заключить, что:

— митокластическая активность зависит от природы галогенных ионов и от их позиции в отношении атома четвертичного йода;

— вещества, содержащие нормальные радикалы, более активны, чем вещества, содержащие разветвленные радикалы;

— цитокластическая активность этих веществ зависит также и от числа атомов углерода, содержащихся в функциональной группе, содержащие 3 атома углерода вещества являются наиболее активными.

Введение в пиперазиновое ядро метиловой группы вместе с бифункциональной группой не изменяет цитостатических свойств соответствующих препаратов.

REFERATE

GRANULAŢIA ŞI PROPRIETĂŢILE DE SCURGERE ALE LACTOZEI, **E. Segovia**. Acta pharm. suedica, 1967, nr. 4, p. 171—178

Autorul prezintă încercările efectuate în scopul obţinerii de granule sferice de lactoză în vederea asigurării unei scurgeri uniforme a granulelor în procesul de comprimare. S-au folosit două metode : metoda turbinei şi metoda uscării prin atomizare.

Aparatul utilizat în prima metodă constă dintr-o turbină cu diametrul de 60 cm şi adîncă de 5 cm, înclinată la 45°, în care lactoza este introdusă în partea superioară, umectată prin pulverizare cu alcool 50° în partea centrală a turbinei, scurgîndu-se prin partea inferioară granulele, pe măsura formării lor în cursul rotirii turbinei. Granulele sînt uscate cu un uscător pe pat fluid la 70°, timp de 30 de minute.

A doua metodă constă din uscarea într-un atomizor centrifugal cu duză cu 40 000 de rotaţii/min., în care se aduce amestecul de lactoză ca atare 230 g, lactoză fin pulverizată 270 g, agent liant 10 g, alcool 95° 500 ml, apă 500 ml.

Ca agenţi lianţi s-au folosit : 1) carboximetilceluloză sodică 50 ; 2) alginat de sodiu (Manucol SS/LH) ; 3) Carbowax 4 000 ; 4) polivinilpirolidonă ; 5) metilceluloză (Celacol 450).

Ritmul de alimentare a atomizorului a fost de 38 g/min. Temperatura la intrarea aerului 150°, la ieşire 70—90°.

Granulele realizate prin ambele metode au fost supuse probei de friabilitate, de determinare a umidităţii, analizei distribuţiei pe dimensiuni, determinării densităţii, a unghiului de repaus şi a vitezei de scurgere. Rezultatele obţinute sînt discutate, arătîndu-se că metoda turbinei formează granule tari şi sferice, că metoda atomizării formează granule comparabile, deşi liantul a fost diferit şi că există relaţii între diametrul particulelor şi unghiul de repaus, între diametrul orificiului şi al particulelor şi între diametrul particulelor şi densitatea acestora, fapte care permit prevederea comportării la scurgere a granulelor preparate prin metodele studiate.

Pentru a evita fenomenele de interacţiune între particulele cu diametrul de aproximativ 850 mμ (care microscopic prezintă pe suprafaţă particule fine), s-a recurs la spălarea granulelor cu cloroform.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 5, anul 1968

Cercetări de selecție, efectuate la ardeiul iute (Capsicum annuum L.) între anii 1963 și 1966

C. CSEDŐ, U. CÎMPEAN

Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, Tîrgu Mureș

Pe baza experiențelor preliminare efectuate între anii 1960 și 1962 (5), am continuat cercetările de selecție a soiurilor indigene de ardei, pentru obținerea unei stabilizări a conținutului ridicat în principii active. Scopul final este de a asigura un conținut ridicat în capsaicină, randament sporit de drog, plantele să fie rezistente față de agenții patogeni și factorii climatici.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Cercetările le-am efectuat cu 8 soiuri alese din 232 de varietăți și forme locale. Respectînd cerințele de cultivare a ardeiului recomandate de literatura de specialitate (1, 3), plantele pregătite în paturi calde au fost transplantate perechi la locul definitiv între 20 și 30 mai (dependent de factorii climatici), pe o suprafață de 20 m², în 4 repetiții la Stațiunea experimentală agricolă din Sîngeorgiu-Mureș.

Pentru a vedea în ce măsură se stabilizează conținutul în capsaicină a soiurilor, fără selecție, le-am cultivat și în Grădina de plante medicinale pe o suprafață mai mică (4 m²).

Calculat pe un hectar, au revenit cca 120 000 de plantule la var. *typicum*, 110 000 la *Djulinska sipka*, *Pitelca*, var. *acuminatum* și 100 000 de plantule la alte soiuri. Perioadele de vegetație, în general au fost normale.

Probele pentru analiză chimică au fost recoltate de la 15 septembrie la 15 octombrie, în funcție de maturizarea fructelor. Uscarea fructelor a fost făcută după indicațiile lui Borkowski (2). Conținutul în capsaicină l-am determinat cu metoda vanadică (4, 6). Totodată, am calculat randamentul de drog și capsaicină în kg/ha. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul I. (mediile sînt calculate după datele din 1966, comparate cu cifrele din 1962).

Rezultatele obținute privind conținutul

Nr. crt.	Notarea soiurilor	Încadrarea sistematică	Proveniența	Drog/ individ	Conținutul în 1962	1963
1	9/4	*Capsicum annuum L. Djulinska sipka*	Institutul hortiviticol, București	12,3	400	250
2	9/4	,,	,,	11,8	400	275
3	9/4	,,	,,	12,6	400	275
4	14/4	*Rumînska sipka*	,,	9,3	400	225
5	14/4	,,	,,	8,7	400	250
6	14/4	,,	,,	8,6	400	275
7	26/4	*Pitelca*	,,	8,4	475	475
8	26/4	,,	,,	8,8	475	500
9	26/4	,,	,,	8,2	475	500
10	44	Var. *typicum Fiori*	Arad	10,2	450	325
11	44	,,	,,	8,9	450	350
12	44	,,	,,	9,6	450	375
13	58/3	*Var. acuminatum Fingerh (Cayenne)*	București	12,6	350	375
14	58/3	,,	,,	14,5	350	350
15	58/3	,,	,,	12,8	350	325
16	79/1	*Var. longum D. C.*	Oradea	12,8	325	350
17	79/1	,,	,,	13,1	325	375
18	79/1	,,	,,	12,4	325	350
19	138/3	Var. *longum D. C.*	I.I.S. ,,Avîntul'' Oradea	15,1	400	350
20	138/3	,,	,,	14,3	400	375
21	138/3	,,	,,	12,6	400	375
22	81/1	Var. *cerosiforme Willd.* f. *rotundum My.*	Arad	14,6	400	325
23	81/1	,,	,,	16,2	400	350
24	81/1	,,	,,	15,3	400	250

Din datele inserate în tabelul I, se poate constata :

1. *Djulinska sipka* se prezintă ca un soi de calitate mijlocie, avînd un randament de drog de 13,3 kg/ha (1966), cu o creștere de 26%. Conținutul în capsaicină calculat în kg/ha a fost 4,55, adică arată o scădere de 1% față de începutul selectării.

2. Scăderea conținutului în capsaicină este cel mai mare (50%) la soiul *Rumînska sipka*. Randamentul de drog (8,8 kg/ha) este mai mic cu 6% decît în anul 1962.

3. La soiul *Pitelca* s-a stabilizat bine conținutul ridicat în capsaicină (500 mg%). Cultivarea este rentabilă, fiindcă prezintă o creștere în randamentul de drog (2%) și în capsaicină (7%). Se poate caracteriza și ca un soi rezistent față de factorii climatici și agenții patogeni.

4. În decursul selecției, randamentul de drog este cel mai scăzut la *var. typicum*, însă conținutul în capsaicină arată o creștere de 4%.

5. Selecția privind scopul final a reușit cel mai bine la var. *acuminatum*. Randamentul de drog a crescut de la 9,3 kg/ha la 14,5 kg/ha. adică cu 55% și conținutul în capsaicină este mai ridicat cu 57% (5,31 kg/ha) decît la începutul selecției.

Tabelul I

în capsaicină și randamentul de drog

capsaicină (mg%)			Diferența (%)	Randamentul de drog (g/ha)			Diferența (%)	Randamentul în capsaicină (kg/ha)			
1964	1965	1966		1962	1966	media		1962	1966	Media	Diferența (%)
325	350	350	−13	10,4	13,3			4,66	4,73		
350	325	325	−17	10,4	12,7			4,66	4,12		
375	350	350	−13	10,4	13,8	13,3	+26	4,66	4,80	4,55	− 1
250	250	300	−25	9,3	9,3			3,70	2,79		
250	275	250	−38	9,3	8,7			3,70	1,17		
250	250	275	−19	9,3	8,6	8,8	− 6	3,70	2,36	2,10	−50
475	450	500	+ 5	8,9	9,2			4,23	4,14		
475	500	550	+15	8,9	9,6			4,23	5,25		
450	450	500	+ 5	8,9	8,6	9,1	+ 2	4,23	4,30	4,56	+ 7
400	450	525	+16	13,5	10,4			5,42	5,46		
400	475	550	+22	13,5	10,6			5,42	5,83		
425	500	500	+11	13,5	11,5	10,8	−20	5,42	5,75	5,68	+ 4
350	350	375	+ 7	9,3	13,8			3,37	5,17		
375	375	375	+ 7	9,3	15,9			3,37	5,86		
375	375	350	0	9,3	14,0	14,5	+55	3,37	4,90	5,31	+57
350	375	375	+15	11,8	12,8			3,93	4,80		
350	375	400	+23	11,8	13,1			3,93	5,24		
325	325	375	+15	11,8	12,4	12,6	+ 7	3,93	4,65	4,89	+24
225	250	250	−38	15,1	15,1			6,04	3,77		
350	350	325	−19	15,1	14,1			6,04	4,58		
375	350	350	−13	15,1	12,6	13,9	− 7	6,04	4,41	4,25	−30
325	300	275	−19	17,0	14,6			6,80	4,02		
325	275	300	−25	17,0	16,2			6,80	4,86		
325	300	275	−19	17,0	15,3	15,3	−10	6,80	4,00	4,29	−37

6. Soiul nr. 79 se încadrează în var. *longum* și prezintă calități avantajoase, fiindcă a păstrat conținutul destul de ridicat în capsacină (375—400 mg%), paralel cu acesta și recolta fructelor arată un spor de 7% (12,6 kg/ha). Capsaicina calculată în kg/ha (4,89) arată o creșetere de 24% semnificativă.

7. Var. *longum* (138/3), provenită de la I.I.S. „Avîntul"— Oradea prezintă o scădere de 7% în randamentul de drog și 30% în capsaicină.

8. Nici var. *cerasiforme f. rotundum* n-a dat randamentul așteptat în drog și în capsaicină. Din rezultatele obținute la analiza fructelor iese în evidență că randamentul de drog de 10% și capsaicină de 37% este mai mic decît în anul 1962.

Din datele tabelului II reiese că conținutul în capsaicină a soiurilor de ardei iute fără selecție individuală anuală scade. Scăderea principiului activ a fost cea mai mare la soiurile la care inițial conținutul în capsaicină era cel mai ridicat (var. *typicum, Rumînska sipka, Djulinska sipka*, var. *longum* 138/3.

Tabelul II

Conținutul în capsaicină a fructelor de ardei fără selecția soiurilor (în Grădina de plante medicinale a I.M.F.)

Nr. crt.	Notarea soiurilor	Încadrarea sistematică	Conținutul în capsaicină (mg)%					Diferența %
			1962	1963	1964	1965	1966	
1.	9/4	*Capsicum annuum* *Djulinska sipka*	400	325	350	275	250	37,5
2.	14/4	*Ruminska sipka*	400	250	350	275	250	37,5
3.	26/4	*Pitelca*	475	325	350	375	325	31,6
4.	44	Var. *typicum*	450	325	300	325	250	45,5
5.	58/3	Var/*acuminatum (Cayenne)*	350	325	325	300	300	14,3
6.	79/1	Var/*longum*	325	325	300	300	275	15,5
7.	138/3	Var/*longum*	400	250	250	275	250	37,5
8.	81/1	Var/*cerasiforme f. rotundum*	400	275	300	325	300	25,0

CONCLUZII

1. Mărirea rentabilității cultivării ardeiului iute destinat întrebuințării farmaceutice se poate realiza prin selecția individuală a soiurilor.

2. La o parte a soiurilor luate în cercetare între anii 1963 și 1966 am realizat o creștere de 5—23% a conținutului în capsaicină. Randamentul de drog s-a mărit cu 2—55%, respectiv conținutul în capsaicină calculat în kg/ha cu 7—57%, la soiurile *Pitelca*, var. *acuminatum Cayenne*, var. *longum* 79/1.

3. La o altă parte a soiurilor *(Djulinska sipka, Ruminska sipka*, var. *longum* 138/3 var. *cerasiforme)* nu am reușit să realizăm conținutul inițial în capsaicină, care a rămas în urmă cu 13—38%.

4. Luînd în considerare cele de mai sus și observațiile noastre privind rezistența plantelor față de factorii climatici și agenții patogeni, recomandăm pentru cultivarea ardeiului iute destinat întrebuințării farmaceutice soiurile : var. *acuminatum* 58/3, var. *longum* 79/1 și *Pitelca* 26/4.

5. În scopul obținerii unui soi cu conținut ridicat în capsaicină, trebuie să se continue anual selecția indivizilor bogați în acest principiu activ, în caz contrar, în timp de 3—4 ani conținutul mediu în capsaicină scade cu 14—45%.

BIBLIOGRAFIE

1. ANGELI L. — Papriqa termesztes, Mezögazdkiadó, Budapesta. 1955.
2. BORKOWSKI B., KOWALEWSKI Z., PASICHIVA B. — *Biul. Inst. Rosl. leczn.*, 1957, vol. 3, nr. 3, p. 216.
3. COICIU EVD., RÁCZ G. — Plante medicinale și aromatice. Ed. Acad. R.P.R., 1962, p. 169.
4. CSEDŐ C., HORVÁTH M., NAGY C. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 6, p. 435.
5. CSEDŐ C., MÓNYA M., KISGYÖRGY Z., HORVÁTH M. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 4, p. 235.
6. * * * — Boia de ardei, Standard de stat 1 793—50.

Articol intrat în redacție la 30.XI.1967.

Indicele de clasificare : 615.32 Capsicum anum L.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 5, anul 1968

Utilizarea cromatografiei in practica farmaceutică
Identificarea rapidă folosind cromatografia pe hîrtie a: aureomicinei, sulfatiazolului, cloramfenicolului, nitrofuranului, criogeninei în unele prescripţii magistrale

MARCELA BAUER, ELENA CREŢU, MINODORA GAFENCU, SUZANA SILVESTRU, EUGEN PAVEL, E. GRIGORESCU
Farmacia nr. 1, Galaţi

Asistăm astăzi la demonstrarea incontestabilă a faptului că urmărirea calităţii medicamentului din momentul preparării sale, indiferent dacă acest proces are loc la nivelul oficinei sau în marea industrie, devine o latură esenţială a caracterului profesiunii noastre.

Dacă în industrie lucrurile sînt reglementate prin existenţa normelor interne privind toate fazele de elaborare şi circulaţia medicamentelor, la nivelul oficinei ne aflăm încă în situaţia cînd masa de analiză acoperă numai parţial necesităţile unui control sistematic şi eficient.

Controlul cu caracter de sondaj, efectuat de laboratoarele regionale, trebuie completat cu autocontrolul la masa de analiză, îndeosebi pentru cazurile cînd, în lipsa unei uniformizări a metodologiei de lucru, se recurge la metode noi pentru rezolvarea unor formule magistrale, se lucrează cu substanţe noi introduse în practica farmaceutică sau, în sfîrşit, cînd amestecul complex de substanţe cerute de necesitatea unei scheme de tratament conduce la apariţia unor procese fizico-chimice care pun în dubiu integritatea uneia sau alteia dintre componente.

Pentru identificarea unora dintre aceste substanţe stă la îndemînă Farmacopeea, însă pentru identificarea lor din amestecuri complexe am dori ca, prin lucrarea de faţă, să militâm pentru aplicarea cromatografiei la nivelul mesei de analiză.

Îndrăznim să facem acest pas, avînd în vedere faptul că farmacistul practician posedă suficientă competenţă pentru a aborda metode moderne de lucru în munca sa, iar pe de altă parte, cromatografia este, la ora actuală, o metodă universală, sensibilă şi precisă şi care se încadrează perfect în posibilităţile oficinei.

De altfel, simpozionul jubiliar F.I.F. ţinut în 1966 la Praga aduce în discuţie tocmai introducerea metodelor moderne de lucru în practica farmaceutică.

Pentru lucrarea pe care ne permitem a o prezenta, ne-am oprit la un procedeu de cromatografie pe hîrtie care recurge la tehnici folosite de unii dintre noi şi în alte ocazii, care prezintă avantajul că necesită o aparatură extrem de simplă şi se desfăşoară într-un timp foarte scurt. Într-adevăr, cromatografia circulară pe hîrtie prezintă avantajele anunţate, la care se mai adaugă faptul că nu pune probleme deosebite de tehnică şi care ar necesita un studiu prealabil de însuşire practică a metodologiei de lucru.

Am încercat, de asemenea, să ocolim în cercetările noastre utilizarea acestor substanţe care ar constitui o problemă pentru gestiunea unei farmacii obişnuite.

Aşa cum am anunţat în titlul lucrării, ne-am propus să identificăm prezenţa unor substanţe, ca : aureomicină, cloramfenicolul, sulfatiazolul, nitrofuranul şi criogenina, într-o serie de prescripţii magistrale frecvent întîlnite în receptura Farmaciei nr. 1 Galaţi.

Ca suport am folosit hîrtia cromatografică Schleicher Schül 2 043 b, Macherey Nagel 261 şi Whatman nr. 1, rezultate mai bune fiind obţinute cu primul sort de hîrtie.

În ceea ce priveşte sistemele de solvenţi, în literatura de specialitate care ne-a stat la dispoziţie nu am găsit astfel de sisteme care să fie aplicabile atît la procedeul de lucru utilizat de noi (cromatografia circulară), cît şi la condiţiile formulelor pe care le-am cercetat.

Pentru sulfatiazol, am recurs cu bune rezultate la amestecul de solvenţi format din n-butanul-amoniac-apă (4; 1; 3) recomandat de Smoczkiesiczowa (2) şi care separă bine în sistemul circular.

Pentru celelalte substanţe, după încercarea unui mare număr de sisteme de solvenţi citate în literatura consultată, am elaborat, în cele din urmă, unele sisteme proprii, convenabile condiţiilor noastre de lucru. Aceste sisteme au fost puse la punct mai întîi pe substanţe pure şi abia apoi am trecut la analiza reţetelor propriu-zise.

De asemenea, identificarea substanţelor s-a făcut nu după valoarea Rf, foarte variabilă în funcţie de condiţiile de lucru, ci după caracterul mai mult sau mai puţin specific al reacţiei de culoare, la relevarea spoturilor şi prin comparaţie cu substanţe etalon.

Aureociclina (clortetraciclina) se separă bine în sistemul de solvenţi metanol-acid acetic-apă (40; 0,25; 6 şi 3; 0,25; 7), spoturile fiind nete şi cu Rf între 0,60 şi 0,80.

Revelarea s-a făcut cu ajutorul soluţiei 3% de clorură ferică, care formează spoturi de culoare brună închis, bine vizibile pe cromatogramă (3).

Se mai pot revela spoturile aureomicinei şi prin observaţie în lumina Wood, după expunere la vapori de amoniac.

Pentru cloramfenicol am utilizat, de asemenea, două sisteme de developare, alcătuite din eter etilic saturat cu apă (3) şi din eter etilic-metanol-apă-*tween* 80 (6; 2; 2:1 picătură), ambele separînd spoturi nete cu Rf cuprinse între 0,70 şi 0,90.

În cazul utilizării primului solvent, trebuie luate prescripţii ca developarea să se facă la o temperatură sub 20° şi într-un spaţiu cît mai satu-

rat în vapori de eter, iar în caz contrar, migrarea solventului decurge insuficient, iar spoturile se formează chiar în front.

Pentru revelare am folosit reducerea cu clorură stanoasă recomandată de Macek (4) şi apoi cuplarea cu p-dimetil-amino-benzaldehidă, cînd apar spoturi de culoare galbenă-intens.

Noi am adus un mic corectiv la această reacţie, în sensul că am utilizat soluţia de clorură stanoasă nediluată (aşa cum prescrie reţeta), reducînd în felul acesta cu mult timpul de reacţie (de la 30 de minute la 2—3 minute).

Nitrofuranul şi criogenina au fost developate în acelaşi sistem de solvenţi metanol-acid acetic-apă (4; 0,25; 5), pe cromatogramă spoturile nitrofuranului prezentînd valori Rf mai mici decît ale criogeninei.

La stropirea cromatogramei cu soluţie 10% de hidroxid de sodiu, nitrofuranul se colorează în galben-deschis, iar în timp apare şi spotul criogeninei de culoare brună-portocalie.

Dacă revelarea se face cu reactiv Fehling I, criogenina se colorează în brun-violaceu.

Pentru identificarea acestor substanţe în prescripţiile magistrale, se impune în prealabil extragerea lor din amestecul complex în care se găsesc.

În cazul cînd, pe cromatogramă, spoturile sînt foarte apropiate între ele, recomandăm utilizarea unei foi de hîrtie de filtru mai mare, care să permită migrarea suficientă a solvenţilor, astfel ca să ajungă la o bună separare a substanţelor.

Pentru separarea substanţelor din amestecuri, Macek (5) a propus de curînd un mers analitic sistematic, în care foloseşte extracţia selectivă şi cromatografia fracţionată, după un procedeu care este însă mai puţin accesibil la masa de analiză, deocamdată.

Metoda de separare, prin extragerea ingredientelor din diverse forme farmaceutice, au mai recomandat Smoczkiewczowa (1) sau A. Pinho de Brojo (6), care s-au situat în condiţii apropiate de ale noastre, deşi ei au lucrat cu specialităţi farmaceutice.

În lucrarea de faţă, noi ne-am condus după proprietăţile fizico-chimice, în speţă solubilităţile trecute în F.R. VIII, pentru a ne plasa în condiţii de lucru, reamintim iarăşi, la îndemîna oricărui farmacist.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Hîrtie Schleicher-Schül 2 043 b, Macherey Nagel 261 şi Whatmann nr. 1, în bucăţi avînd dimensiuni de 12×12 cm, pentru a se folosi cutii Petri cu diametrul de 10 cm, după tehnica citată

Formula a

Aureociclină	0,50 g
Talc	
Oxid de zinc aa	15 g

5 g pulbere se agită bine într-o eprubetă cu 10 ml metanol, după care se filtrează. Filtratul obţinut se pipetează imediat pe cromatogramă cu ajutorul unei pipete Pasteur sau Hagedorn.

Diluţia soluţiei este de 0,01 g/ml şi se pipetează pe cromatogramă 0,005—0,010 ml.

Developare : metanol-acid acetic-apă (4; 0,25; 6).

Revelare : soluţie alcoolică 3% de clorură ferică.

Formula b

Aureomicină	0,25 g
Vaselină	8 g
Lanolină	2 g

2 g unguent se agită într-o eprubetă cu 5 ml metanol, la care se adaugă cîteva bile mici de sticlă. Se lasă să se depună și se filtrează printr-un filtru umectat cu metanol. Soluția trece imediat pe cromatogramă.

Developarea și revelarea ca la formula a.

Formula c

Aureomicină	0,05 g
Borax	
Clorură de sodiu āā	0,125 g
Apă distilată	10 g

Se pipetează direct pe cromatogramă soluțiile preparate procedînd în rest ca la formula a.

Formula d

Cloramfenicol	1 g
Sulfatiazol	1,5 g
Vitamina A soluție	XXX de picături
Vitamina E 3%	1 fiolă
Unt de cacao div. X ovule	20 g

1 ovul se triturează bine la mojar cu 2 ml amoniac 25% și 3 ml apă distilată pînă la obținerea unei mare semilichide omogene.

Se filtrează și filtratul se utilizează pentru identificarea sulfatiazolului.

Developarea n-butanol-amoniac-apă (4; 1; 3).

Se agită bine într-o pîlnie de separare, se lasă în repaus cîteva ore și se folosește faza organică.

Revelare : se stropesc cu o soluție 1% p-dimetil-amino-benzaldehidă în acid clorhidric 3%.

Reziduul rămas pe hîrtia de filtru, după extracția cu amoniac, se spală bine cu apă distilată pînă la îndepărtarea amoniacului, se trece într-o eprubetă și se agită 10 ml metanol încălzit la 60°. Se lasă să se răcească, se filtrează și se trece pe cromatogramă.

Developare : eter etilic saturat cu apă sau cu eter etilic metanol-apă-*tween* 80 (6; 2; 2; 1 picătură).

Revelare : după uscarea cromatogramelor se stropesc cu soluție de clorură stanoasă 0,10. Staniul metalic se dizolvă la rece în 2 ml acid clorhidric concentrat. 3 ml din această soluție se diluează cu 15 ml HCl concentrat și 180 ml apă distilată. După dizolvare, se adaugă 10 ml apă distilată.

Se lasă să se usuce la aer, cel puțin 30 de minute, și se stropește din nou cu o soluție de p-dimetil-amino-benzaldehidă (PABA 1 g, acid clorhidric concentrat 5 g, alcool 95 g), cînd apar spoturi galbene.

Formula e

Nitrofuran	3 g
Criogenină	7 g
Acid boric	
Lactoză	
Sulfatiazol āā	2 g
Tricolaval	6 tablete

1 g pulbere se extrage prin triturare la mojar cu amoniac în aceleaşi condiţii ca la formula d, pentru identificarea sulfatiazolului. Reziduul rămas după filtrarea soluţiei se spală cu apă distilată şi se extrage în continuare, prin agitare într-o eprubetă cu 5 ml acid acetic concentrat. Se separă criogenina şi nitrofuranul.

După filtrare, o porţiune din filtrat se foloseşte pentru identificarea nitrofuranului.

Developare : metanol-acid acetic-apă (4 ; 0,25 ; 6).

Revelare : soluţie 10% de hidroxid de sodiu care colorează spoturile în galben-deschis.

O altă porţiune din filtratul acetic se diluează cu un volum egal de acid acetic şi se foloseşte pentru identificarea criogeninei.

Developare : metanol-acid acetic-apă (4; 0,25; 6).

Revelare : soluţie Fehling I cu care se colorează spoturile în brun-vişiniu.

Formula f

Aureomicină	
Cloramfenicol aa	0,25 g
Foliculină 10 000 u.	1 fiolă
Criogenină	
Nitrofuran aa	1 g
Unt de cacao	10 g
div. 10 ovule	

1 ovul se triturează la mojar cu 10 ml acid acetic concentrat, se filtrează soluţia şi se protejează pentru identificarea nitrofuranului şi criogeninei ca la formula e.

Reziduul de la hîrtia de filtru se spală cu apă distilată şi se extrage apoi cu metanol încălzit la 60° ca la formula d şi se foloseşte pentru identificarea auerociclinei şi cloramfenicolului după aceleaşi procedee descrise la formulele a şi b.

CONCLUZII

În scopul identificării şi urmăririi stării principiilor active dintr-o serie de prescripţii magistrale conţinînd aureomicină, cloramfenicol, sulfatiazol, nitrofuran şi criogenină s-a aplicat o tehnică cromatografică circulară pe hîrtie, utilizabilă la nivelul mesei de analiză şi efectuată în Farmacia nr. 1 Galaţi.

Am separat aureomicina, nitrofuranul şi criogenina cu ajutorul unui sistem de solvenţi alcătuit din metanol — acid acetic — apă (4; 0,25; 6), iar cloramfenicolul cu ajutorul eterului etilic saturat cu apă sau eter etilic — metanol — apă — *tween* 80 (6; 2; 2:1 picătură), toate trei sisteme necitate în literatura de specialitate.

Sulfatiazolul a fost separat folosind un sistem de solvenţi citaţi şi de alţi autori (n-butanol-amoniac-apă) (4; 1; 3), iar revelările s-au efectuat folosind reacţii indicate de F. R. VIII.

Tehnicile folosite de noi ne-au permis să identificăm componentele urmărite în cele 6 prescripţii magistrale cu ajutorul unei aparaturi extrem de simple, într-un timp scurt.

BIBLIOGRAFIE

1. GRIGORESCU E. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 10, p. 353.
2. SMOCZKIEWCZOWA A. — Metody chromatograficzne, W badanniachlekow, Varşovia, 1965.
3. GRIGORESCU E., GAFENCU MINODORA, BÎLBÎIE E. — Aplicaţiile cromatografiei în practica farmaceutică. Identificarea rapidă a tetraciclinelor şi cloramfenicolului prin cromatografie, la nivelul mesei de analiză. Nepublicat, U.S.S.M., Filiala Iaşi, martie 1965.
4. HAIS I. M., MAČEK K. — Cromatografia pe hîrtie, Bucureşti, Ed. tehnică, 1960, p. 743.
5. MAČEK K., VECERKOVA J., STANISLAVOVA J. — *Pharmazie*, 1965, nr. 20, p. 605.
6. BROJO A. PINHO (DE) — Cursos practicos de cromatografia em. papel, Chimbra, 1958, p. 179.

Articol intrat în redacţie la 20.VII.1967.

Indicele de clasificare: 615.7:545.844

REFERAT

LIOFILIZAREA, USCAREA PRIN CONGELARE, **P. H. List**, Arch. pharm. (Weinheim), 1967, nr. 2, p. 21—26

Sînt discutate într-un referat general etapele procesului de liofilizare: pregătirea materialului, congelarea, uscarea principală, uscarea finală, ambalarea.

Pregătirea materialului prezintă o importanţă deosebită, în special pentru produsele sterile. Răcirea trebuie să se facă suficient de repede pentru a evita formarea cristalelor mari care pot sfărîma ţesuturile produsului de liofilizat sau separarea solventului pur congelat de restul soluţiei congelate cu un punct de congelare mult inferior.

În continuare, sînt descrise metodele de congelare dependent de materiale, insistîndu-se asupra procedeelor de congelare a lichidelor (rotirea lentă a flaconului aşezat orizontal în baia de răcire *shell-freezing* sau rotirea cu aproximativ 3 000 de turaţii/min. a flaconului aşezat în unghi de 40° în baia de răcire *spin-freezing*).

Răcirea principală constă din sublimarea gheţei de pe suprafaţa materialului congelat pe piesele de condensare sub acţiunea vidului şi a absorbanţilor. Sînt descrise aparate de laborator simple (exsicator cu clorură de calciu şi încălzire cu lampă de raze infraroşii, în care se introduce materialul congelat şi se face vacuum cu o pompă) sau mai complicate (cu dispozitive de reţinere a vaporilor de apă) şi aparate industriale, la care se au în vedere asigurarea unei cît mai mari diferenţe de temperatură şi o cît mai mică distanţă între material şi suprafaţa condensatorului, precum şi o cît mai mare diferenţă de presiune de vapori, o suprafaţă de condensare cît mai mare, un vacuum cît mai bun.

Uscarea finală este operaţia cea mai delicată pentru a evita rămînerea unui procentaj prea mare de apă în produs (peste 1%).

Lucrarea se încheie cu discutarea diferitelor aplicaţii ale liofilizării.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 5, anul 1968

Primele începuturi ale asistenţei cu medicamente în staţiunea Herculane*

ST. GĂMĂNESCU
Farmacia nr. 219, Caransebeş

În ţara noastră, cu bogate ape minerale, lacuri şi nămoluri cu diverse acţiuni asupra organismului, care permit tratamentul celor mai variate afecţiuni cronice, din timpuri străvechi, localităţile respective au fost amenajate şi, după natura factorilor existenţi, au fost profilate pe specific de afecţiuni.

De multe ori, nu este de ajuns numai folosirea acestor procedee, ci trebuie administrat şi un tratament medicamentos adecvat, procedeele folosite în balneofizioterapie şi tratamentul medicamentos completîndu-se.

Astfel, o dată cu darea în folosinţă a băilor, a fost nevoie şi de o asistenţă cu medicamente.

Staţiunea Băile Herculane, care este cunoscută şi frecventată de foarte mult tip, în ale cărei ape tămăduitoare omul a găsit vindecare, a determinat ca, din cele mai vechi timpuri să fie cercetată, amenajată şi modernizată, astăzi dispunînd de mijloace moderne de tratament, unde se tratează anual mii şi mii de bolnavi. Paralel cu cura balneară, a fost nevoie şi de o asistenţă cu medicamente. Aceasta a necesitat apariţia unor unităţi specializate, care să se ocupe cu prepararea şi eliberarea medicamentelor prescrise de medici.

Un document din anul 1827 atestă acest fapt. Desigur că şi pînă la această dată la Băile Herculane a funcţionat o farmacie militară, după cum rezultă din documente. Nu cunoaştem data cînd a fost înfiinţată această farmacie militară, ci doar faptul că în 1827 ea funcţiona ca o unitate sezonieră pe timpul sezonului de băi.

În acea perioadă, staţiunea „Băile Herculane“ fiind cuprinsă în teritoriul militarizat de sub ocupaţia austro-ungară, localitatea din punct de vedere administrativ aparţinînd de garnizoana regimentului nr. 13 româno-banatic, cu sediul în Caransebeş, aceste ţinuturi avînd un regim militar grănicieresc, imperiul austro-ungar a căutat să treacă la organizarea supe-

* Comunicare prezentată la al VI-lea Simpozion, cu tema : „Din istoria balneologiei în ţara noastră“, Tîrgu Mureş, 8.VII.1967.

rioară a acestor localități din ținuturile de graniță ; concomitent cu aceasta, s-a trecut la organizarea sanitară și deci și la o asistență cu medicamente.

În ceea ce privește asistența cu medicamente, acordarea concesiunii pentru deschiderea farmaciei se făcea în baza unor contracte între farmaciști și forurile superioare militare. Una din condițiile principale în acordarea concesiunii și prevăzută chiar în contract era o reducere corespunzătoare de prețuri pentru militari și membrii lor de familie.

Documentele prevăd că, în anul 1826, comandamentul de regiment din Caransebeș, a intervenit la Consiliul curțial din Viena, pentru deschiderea unei noi farmacii militare și civile.

Consiliul curțial a constatat necesitatea înființării unei noi farmacii în Caransebeș, care să deservească populația, și a acordat licența farm. Franz Gallyni din Lugoj, ratificînd și contractul prin înaltul decret nr. 27/6 din 25 februarie, respectiv 1 martie 1827, care a fost trimis de comandamentul general din Timișoara sub nr. 7/11 martie 1827, la comandamentul de regiment din localitate și înregistrat sub nr. 1 205/1827. Traducerea acestui act este următoarea : „Avînd în vedere că contractul înaintat la 22 ianuarie cu raportul R. 252, în cauza înființării unei farmacii militare și civile în Caransebeș, sediul comandamentului regimentului româno-illyr-confiniar și deocamdată și a unei filiale în băile de lîngă Mehadia, încheiat cu farmacistul civil Franz Gallyni, corespunde perfect întru toate principiile de bază care au fost prescrise cu ordinele de la 24 octombrie anul trecut și de la 4 ianuarie a.c. B 37 65 și 44, ratificîndu-se acum, ne trimite 2 exemplare a acestui contract ratificat, din care unul se va înmîna numitului farmacist, iar celălalt se va păstra în arhiva regimentului româno-illyr-confiniar, cu îndrumarea de a se lua măsuri necesare pentru realizarea contractului și pentru observarea întocmai în continuare a tuturor condițiilor și obligațiilor, a căror respectare se pune în vedere nu numai medicului regimentului și medicului șef dirigent, ci și Dv".

Conform punctului 11 al contractului, se dispune ca rafturile, mesele și celelalte obiecte farmaceutice din farmacia băilor, care urmează a se răscumpăra de către Gallyni, să se inventarieze și să se estimeze, după valoarea lor reală : „valoarea estimativă constatată se va vărsa la cel fond din care s-au acoperit spesele de înființare a acestor obiecte".

La punctul 2 sînt trecute clauzele de ratificare.

Originalul documentului se află în arhiva de război din Viena (consiliul de război curțial 1827-B-27/6).

Cel de al doilea document pe care-l posedăm este ordinul comandamentului general către regimentul nr. 13 din localitate, nr. 7/15 martie 1827, pe care-l redăm mai jos :

„Nr. 1 205/27 libit. comanda generală nr. 7/15 martie 1827 comunică acum că onorabilul înalt Consiliu de Război al curții Cez. Reg. a încuviințat deschiderea unei farmacii militare și civile, apoi, deocamdată, a unei filiale la Băile din Mehadia și prin înaltul prescript al 25-lea pres. B. 660 învoială încheiată în legătură cu farmacistul civil Francisc Gallyni din Lugoj pentru înființarea farmaciilor și vînzarea medicamentelor necesare pentru armată au ratificat-o cu aceea îndrumare, a executa cît mai precis punctele contractului referitor la regiment, a dresa un inventar despre rafturile, mesele și alte ustensile aflătoare în farmacia din Băile Herculane, a evalua aceste ustensile prin comisie și pe lîngă intervenția menționaților farmaciști a le preda prin vînzare acestor farmaciști în contra primirii valorii de prețuire și a înainta o pereche a inventarului Comandei

generale ; între altele, se recomandă a sprijini de-a binele pe menționații farmaciști în pretențiile ce le-au făcut, precum și a îngriji de executarea promptă a condițiilor impuse acestor farmaciști, care se țin cu deosebire de datornița medicului regimentului".

Din aceste documente rezultă că la Băile Herculane a existat încă înainte de anul 1827 o farmacie militară sezonieră, care funcționa numai pe timpul sezonului de băi și nu o farmacie permanentă, fiind deservită de un oficiant de farmacie militar, avînd truse cu medicamente necesare pentru cei care își făceau cura balneară. O dată cu acordarea concesiunii farm. Francisc Gallyni, pentru deschiderea unei farmacii militare și civile la Caransebeș, i se impune acestuia de a avea o filială a farmaciei „La Vulturul Negru" din Caransebeș și la Băile Herculane, farmacie tot cu caracter militar și civil, ca cea de care aparținea și, potrivit clauzelor contractului, era obligată să furnizeze medicamente la prețuri reduse, fondurile fiind suportate pentru militari de regimentul din Caransebeș.

Desigur că de la această dată, 1 martie 1827, Gallyni a avut la Băile Herculane un salariat permanent, de profesiune, care se ocupa cu prepararea și eliberarea medicamentelor.

Această dată o considerăm ca începutul adevăratei asistențe farmaceutice cu medicamente la Băile Herculane, farmacia deservind atît pe militari, cît și populația civilă.

BIBLIOGRAFIE

GĂMĂNESCU ST., MÜLLER E. — Farmaciile și asistența cu medicamente a muncitorilor în trecut, în orașul Caransebeș. Comunicare prezentată la Consfătuirea de Istoria medicinii de la Timișoara, 1966.

GĂMĂNESCU ST., MÜLLER E. — Contribuții la istoria farmaciei în orașul Caransebeș pînă în anul 1859. Comunicare prezentată la Consfătuirea regională de farmacie, Poiana Mărului, 1966.

* * * — Acte foști proprietari ai farmaciei (aparțin farm. Demeter Iulius, Caransebeș).

Articol intrat în redacție la 7.VIII.1967.

Indicele de clasificare: 614.27 (498)

RÉSUMÉ

Şt. Gămănesco — PREMIERS TÉMOIGNAGES DE L'ASSISTANCE EN MÉDICAMENTS DANS LA STATION DE HERCULANE

L'article porte sur certains documents attestent que dans la station de Herculane a fonctionné une pharmacie militaire avant l'an 1827, seulement pendant la saison des bains, donc pendant la période où la station aussi était ouverte. On montre que le 15.III.1927 y a été créée une pharmacie militaire et civile permanente en tant que filiale de la pharmacie „Le vautour noir" de Caransebeș. Le propriétaire des pharmacies était le pharmacien Fr. Gallyni.

ZUSAMMENFASSUNG

Şt. Gămănescu — DIE ANFÄNGE DER ARZNEIMITTEL VERSORGUNG IM KURORT HERCULANE

Der Aufsatz bezieht sich auf gewisse Dokumente, wodurch die Tatsache bescheinigt wird, dass im Kurort Herculane noch vor dem Jahre 1827 nur während der Badesaison, also zur Zeit, der auch der Kurort in Betrieb war, eine Militärapotheke tätig war. Am 15.III.1827, heisst es weiter, entstand hier eine ständige Militär- und Zivilapotheke, als Filiale der Apotheke „Zum schwartzen Adler" in Caransebeș, Eigentümer der Apotheken war Apotheker Fr. Gallyni.

SUMMARY

Şt. Gămănescu — THE BEGINNINGS OF DRUG ASSISTANCE IN THE WATERING PLACE OF HERCULANE

The study is concerned with several documents attesting the fact that in the watering place of Herculane, a military pharmaceutical unit was active before 1827, during the balneary season, over the period when the watering place was open. It is further shown that on the 15-th of March 1827 a combined civilian and military pharmacy began its permanent activity. This was a subsidiary of the pharmacy „The Black Eagle" from Caransebeş. Both pharmacies belonged to Fr. Gllyni.

РЕЗЮМЕ

Ш. Гэмэнеску — ПЕРВЫЕ ПОПЫТКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НА КУРОРТЕ ГЕРКУЛАНЕ (СОЦИАЛИСТИЧЕСКАЯ РЕСПУБЛИКА РУМЫНИЯ)

В статье приводятся некоторые документы, подтверждающие что еще до 1827 года на курорте Геркулане функционировала военная аптека, но только во время летнего сезона, следовательно — когда курорт был открыт для больных. Указывается, что 15-го марта 1827 г. на курорте Геркулане открылась военногражданская постоянная аптека, представлявшая собой отделение аптеки ,,Черный орел'', существовавшей в г. Карансебеше. Владельцем этой аптеки был провизор Галлини.

REFERATE

INFLUENŢA PULVERIZĂRII ASUPRA DROGURILOR VEGETALE, ÎNDEOSEBI ASUPRA CONŢINUTULUI ÎN PRINCIPII ACTIVE. NOTA II. MODIFICĂRI ALE PRINCIPIILOR ACTIVE DIN *FOLIUL MENTHAE* ŞI *FRUCTUS FOENICULI* ÎN CURSUL PROCESULUI DE MĂRUNŢIRE, **C. Kast, H. Fluck,** Pharm. Acta Helv., 1967, nr. 4, p. 209—231

Sînt studiate efectele fizice şi chimice asupra uleiurilor esenţiale în cursul pulverizării cu ajutorul morilor cu ciocane, cu bile şi a mojarului. La un grad de fineţe egal, pierderile cele mai mari s-au constatat la morile cu ciocane (33% la mentă şi 57% la fenicul), în timp ce la mojar ele au fost mult mai mici (14% la mentă şi 12% la fenicul).

Cele mai mici pierderi au loc în moara cu bile (8% la mentă şi 0% la fenicul).

Pierderile sînt datorite atît încălzirii în cursul acţiunii mecanice, cît şi a curenţilor de aer.

Un fapt important îl reprezintă modificarea compoziţiei uleiului esenţial datorită pierderii diferite a unor componente legată de punctul de fierbere. Fenomene de oxidare nu au loc. Un alt factor care influenţează pierderile de ulei esenţial îl constituie fineţea pulberii care la dimensiuni de 400 m prezintă maximum de pierdere.

E. Savopol

MĂSURAREA VISCOELASTICITĂŢII ŞI A GELELASTICITĂŢII CU AJUTORUL DISPOZITIVULUI DE MĂSURARE A ELASTICITĂŢII AL APARATULUI „ROTOVISKO" **Haake, K. H. Berneis, K. Münzel,** Pharm. Acta Helv., 1967, nr. 2, p. 106—123

Autorii discută posibilitatea folosirii în scop practic a datelor furnizate de aparatura modernă, care permite stabilirea a doi factori : viscoelasticitatea şi gelelasticitatea corpurilor fluide sau lichide utilizate în farmacia galenică.

Aparatul experimentat este un viscozimetru rotaţional prevăzut cu un dispozitiv care dă indicaţii asupra deformării elastice. Materialele folosite au fost : o pastă din 60% bolus şi 40% glicerină, mucilagii 0,8% din Carbopol 934 şi diferite sorturi de tragacantă şi un gel de amidon de porumb 10%.

Sînt discutate teoretic comportarea a trei tipuri de materiale ideale : corpurile elastice, plastice şi lichide newtoniene, precum şi modelele reologice combinate: corpi Kelvin, corpi Maxwel, corpi Bingham. Sînt discutate de asemenea metodele de testare a comportării viscoelastice prin: relaxare, scurgere întîrziată, recuperare elastică şi vibraţii impuse.

Autorii arată posibilitatea stabilirii tipului de visco — respectiv gelelasticitate — la materialele utilizate în practica farmaceutică, deşi ei nu întrevăd încă implicaţiile galenice ale acestor factori.

E. Savopol

DIN ACTIVITATEA FILIALELOR U. S. S. M.

SECŢIA DE FARMACIE, FILIALA PLOIEŞTI

Activitatea ştiinţifică (sem. II/1967)

În semestrul II al anului 1967 au fost prezentate, în şedinţe lunare, următoarele referate:

Şedinţa din 29.IX.1967

1. C. Calotescu, Doina Calotescu, V. Nichiforescu: „Receptură-boxă pentru prepararea formelor medicamentoase pe cale aseptică".

2. Gh. Constantinescu, Silvia Botescu: „Consfătuirea de farmacie de la Timişoara".

Şedinţa din 27.X.1967

1. Ana Palaghiţă: „Incompatibilităţile amestecurilor în soluţiile pentru uz parenteral". „Noţiuni fundamentale asupra incompatibilităţilor fizice, chimice şi terapeutice". „Unele noutăţi în profesiune".

2. S. Torjescu, Maria Marinescu, Elena Ananiu: „Patologia medicamentoasă sau iatrogenă".

Şedinţa din 30.XI.1967

1. Maria Stoian, Aurelia Mociorniţă: „Consideraţii asupra medicamentelor injectabile cu acţiune prelungită, cu exemplificări în industria noastră".

2. D. Vasilescu, O. Onel: „Dinamica formelor farmaceutice magistrale pe un lot de farmacii de circuit deschis".

Şedinţa din 21.XII.1967

1. Gh. Constantinescu: „Aplicarea tehnicilor noi de cercetare la ştiinţele farmaceutice în ţara noastră".

FILIALA BRAŞOV

Şedinţa din 11.I.1967

1. M. Rusu: „Dare de seamă asupra activităţii Secţiei de farmacie pe anul 1966".

2. A. Andriosatos: „Medicaţia antiateromatoasă".

3. C. Drugescu: „Informare asupra Consfătuirii de farmacie de la Bucureşti, decembrie 1966".

Şedinţa din 20.I.1967

1. P. Ionescu-Stoian: „Bazele biochimice ale tratamentului cu hidrolizate de proteină".

Şedinţa din 8.II.1967

1. Victoria Constantinescu, N. Constantinescu, A. Andreescu: „Cu privire la calitatea medicamentelor preparate şi difuzate în judeţul Braşov în 1966 (partea I)".
2. A. Olteanu: „Zece ani de activitate ICSMCF".

Şedinţa din 8.III.1967

1. Victoria Constantinescu: „Cu privire la calitatea medicamentelor preparate şi difuzate în judeţul Braşov în 1966 (partea a II-a)".

Şedinţa din 12.IV.1967

1. Cristina Pictorian: „Alergia şi tratamentul ei".
2. Margareta Sasu: „Baze tip geluri folosite la prepararea supozitoarelor".

Şedinţa din 10.V.1967

1. Ioana Gheorghiu: „Medicamente antiepileptice".
2. Elena Preda: „Propuneri pentru îmbunătăţirea modului de preparare al perfuziilor cu PAS".

Şedinţa din 14.VI.1967

1. Lia Trică: „Aspecte noi în domeniul tehnologiei formelor medicamentoase".
2. Al. Bunescu, V. Nicolaescu: „Noi medicamente româneşti ce vor fi puse în consum în 1967".

Şedinţa din 11.X.1967

1. Maria Dîmboiu, Al. Bunescu: „Noţiuni generale asupra conservării medicamentelor în farmacii".
2. W. Weber: „Reţeaua farmaceutică din R.F.G. Impresii de călătorie".
3. Cecilia Mihăilescu: „Aspecte de la Consfătuirea de farmacie de la Timişoara din septembrie 1967".

Şedinţa din 14.XI.1967

1. Georgeta Dumitrescu: „Soluţii injectabile cu vitamine".
2. Adina Călinescu: „Medicamente antivirotice".

Şedinţa din 9.XII.1967

1. V. Ciocănelea: „Tehnologia nouă în prepararea şi controlul perfuziilor".

SUBFILIALA SIGHIŞOARA

1. Eleonora Medrea: „Derivaţi sintetici ai cortizonului".
2. Elena Aţeleanu: „Medicamente cu acţiune asupra sîngelui şi organelor hematopoietice".
3. R. Ernst: „Hormonii".
4. W. Weber: „Reţeaua farmaceutică în R.F.G. Impresii de călătorie".

SUBFILIALA FĂGĂRAŞ

1. I. Duşka: „Prepararea soluţiilor sterile după F R VII".
2. Fl. Ardeleanu: „Consideraţii toxicologice asupra conservanţilor alimentari".
3. Olimpia Banea: „Medicamente anticanceroase".

SUBFILIALA MEDIAŞ

1. Suzana Pintu: „Produse farmaceutice noi folosite în anestezia modernă".
2. Angela Rădulescu: „Structura recepturii, din punctul de vedere al formelor farmaceutice şi al dinamicii lor de prescriere în Farmacia nr. 38, Mediaş".

SUBFILIALA SF. GHEORGHE

1. St. Csutak: „Prepararea medicamentelor în mod aseptic".

„Probleme de raţionalizare în legătură cu prepararea soluţiilor oftalmice".

„Observaţii chimico-bacteriologice în legătură cu activitatea, stabilitatea şi întrebuinţarea soluţiilor de cloramfenicol".

FILIALA MUREŞ

Şedinţa din 26.X.1967

1. G. Racz, Maria Peter: „Tipurile de stomate la drogurile oficinale în R.F.VIII".
2. Maria Peter, G. Racz: „Identificarea microscopică a frunzelor oficinale în F.R.VIII pe baza tipurilor de stomate".
3. Otilia Bugnariu, Adriana Popovici: „Studiul comparativ al ambalajelor de mase plastice întrebuinţate pentru comprimate şi drajeuri".
4. I. Mathe: „Sistemul renină-angiotensină în producerea tensiunii arteriale".

Şedinţa din 30.IX.1967

1. L. Fülöp, I. Vereph, A. Gyeresy: „Metoda acido-bazică pentru dozarea clorurii mercurice în mediu hidro-acetonic".
2. V. Ciocănelea şi colab.: „Forme medicamentoase vitaminizate avînd ca suport granulate expandate (Nota IV)".

„Granulate expandate conţinînd săruri de calciu şi fosfor şi vitamine A şi D_2".

3. V. Ciocănelea şi colab.: „Granulate expandate cu vitamine C şi B_1 (Nota V)".
4. M. Giurgiu: „Contribuţii la mascarea gustului siropului de clorură ferică".

Şedinţa din 28.XII.1967

1. F. Silva: „Evoluţia şi variaţia unor cardenolide din *Digitalis lanata* Ehrh.
2. Elisabeta Revesz: „Heparina şi formele ei medicamentoase în literatura modernă de specialitate".

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE

din

REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

SOCIETATEA DE FARMACIE

organizează

la Bucureşti, în zilele de 7—9 noiembrie 1968:

CONGRESUL NAŢIONAL DE FARMACIE

cu tematica:

PROGRESE ÎN DOMENIUL MEDICAMENTELOR

La congres se vor prezenta lucrări din următoarele domenii:

— *Tehnica farmaceutică.*
— *Controlul medicamentelor (fizico-chimic, biologic şi toxicologic).*
— *Sinteza medicamentelor.*
— *Plante medicinale şi medicamente de origine vegetală.*

Înscrierile participanţilor la congres se fac pînă la data de 1 iulie 1968.

Taxa de participare este de 75 lei.

Corespondenţa va fi adresată Secretariatului general al comitetului de organizare, Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, str. Progresului nr. 8—10, telefon 14 10 71—14 10 82, Bucureşti, pentru Congresul naţional de farmacie.

CONFERINŢE ŞI CONGRESE INTERNAŢIONALE DE SPECIALITATE CARE VOR AVEA LOC ÎN ANUL 1968

2 — 5 mai 1968

1. PERUGIA (ITALIA)

Al II-lea Congres naţional UTI. Far

şi

a III-a Ediţie a zilelor Farmaceutice Italiene

Tema: „Medicamentul de la fabricare pînă la distribuire".

Informaţii: Secretariatul general UTIFar, Via Balbi 29/4 — 16126, Genova.

13 — 17 iunie 1968

2. BASEL (ELVEȚIA)

Tîrg internațional farmaceutic
și
Jubileul de 125 de ani de la înființarea Asociației farmaceutice elvețiene

22 — 26 iulie 1968

3. MÜNSTER-WESTFALIA (R.F.G.)

Congres internațional de chimie farmaceutică
Informații : Sekretariat des 2-I.U.P.A.C.
— Symposiums „Pharmaceutical Chemistry"

Hittorfstrasse 58–68,
Münster 44 (R.F.G.)

31 august — 7 septembrie 1968

4. HAMBURG (R.F.G.)

Al 28-lea Congres internațional de științe farmaceutice
și
a 23-a Adunare generală F.I.P.

9 — 13 septembrie 1968

5. BARCELONA (SPANIA)

Al 5-lea Congres internațional asupra tensioactivelor
Informații : Secretariatul general Avda Glissimo Franco 730, Barcelona.

16 — 18 septembrie 1968

6. BRUXELLES (BELGIA)

Al 5-lea Simpozion internațional de cromatografie și electroforeză
Informații : Secretariatul Asociației farmaceutice belgiene
11, rue Archimède, Bruxelles 4.

16 — 20 septembrie 1968

7. PARIS (FRANȚA)

Zilele farmaceutice internaționale
Tema : „Puritatea microbiologică a medicamentului".
Informații : Comitetul de organizare, 2, Square de Luynes, Paris VII-e

1 — 5 octombrie 1968

8. BUDAPESTA (R. P. UNGARĂ)

A V-a Conferință ungară pentru terapie și cercetare farmacologică
Informații : Secretarul general, J. Purman, Budapesta 502, P.O.B. 18

Între 9 şi 11 octombrie 1968, va avea loc la Starysmokorec, Munţii Tatra (Slovacia), o conferinţă internaţională cu tema :

„Forme moderne de preparare a medicamentelor".

Participarea la această manifestare ştiinţifică, ca şi rezumatele eventualelor lucrări trebuie trimise pînă la 15.III.1968, iar lucrarea *in extenso* pînă la 1.VII.1968, pe adresa dr. M. F. Tomicek, secretarul Comitetului executiv, Kourimaska, 17, Praha III, Vinohrady.

Tematica simpozionului cuprinde următoarele probleme :

1. *Tehnologie nouă pentru preparate parenterale*
   a) soluţii injectabile şi perfuzabile în containere de plastic ;
   b) emulsii parenterale ;
   c) forme uscate şi preparate injectabile ;
   d) forme injectabile cu acţiune întîrziată.
2. *Tehnologie nouă pentru preparate orale*
   a) comprimate enterice ;
   b) forme orale cu acţiune întîrziată, suspensii, emulsii şi siropuri uscate pentru administrare orală ;
   c) aerosoli de inhalaţie în ambalaje sub presiune. Limbile oficiale: engleza, germana şi rusa.

R E C E N Z I I

QUELQUES ASPECTS DE LA CHIMIE DES MÉDICAMENTS (CÎTEVA ASPECTE ALE CHIMIEI MEDICAMENTELOR)

A. Lespagnol, Denise Bar, C. Lespagnol, M. Dantrevaux

268 p., Ed. Masson, Paris, 1963

Lucrarea reprezintă prima monografie din seria de monografii pentru farmacie, care sînt publicate sub direcţia prof. M. M. Janot. Materialul cuprinde o serie de capitole de chimie farmaceutică, insistîndu-se îndeosebi asupra sintezei de medicamente.

Deşi numărul capitolelor este destul de restrîns, lucrarea acoperă un domeniu întins al terapeuticii, datorită grupării medicamentelor, ţinînd seama de proprietăţile terapeutice sau structura chimică.

Sistematizarea materialului, aşa cum reiese şi din titulatura capitolelor, are o dublă orientare, adoptîndu-se fie clasificarea farmacodinamică, fie cea chimică, după caz.

În lucrare se insistă asupra prezentării principalelor sinteze ale unor importante clase de medicamente. Se menţionează ipoteze şi teorii chimice, biologice, farmacodinamice şi clinice care orientează cercetarea.

Printre capitolele cele mai importante, cităm : sulfamide antibacteriene, diuretice şi hipoglicemiante, hipnotice, hipnosedative, tranchilizante, antihistaminice, analgezice, antitusive, simpaticomimetice, antibiotice.

Lucrarea de faţă este utilă specialiştilor care se ocupă de sinteza de medicamente, tuturor farmaciştilor şi mai ales studenţilor în farmacie.

Claritatea, concizia şi exactitatea prezentării fac lectura uşor accesibilă şi atractivă. Un bogat material bibliografic, consemnat la fiecare capitol în parte, poate servi cititorului pentru adîncirea problemelor în anumite domenii.

Această monografie este o excelentă sursă de informaţii pentru toţi cei care se interesează de progresul medicamentelor.

V. Stănescu

KURZES LEHRBUCH DER PHARMACOLOGIE (SCURT MANUAL DE FARMACOLOGIE)

S. Kuschinsky, H. Lüllmann

350 p., Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1967

Lucrarea este la cea de a 3-a ediţie şi cuprinde o sinteză a farmacologiei moderne. Prezentarea concisă şi clară a cercetărilor experimentale verificate în practică este sistematizată judicios. Autorii caută să fundamenteze în mod ştiinţific legătura între acţiunea farmacologică a substanţelor şi structura lor chimică. Clasificarea materialului se face în funcţie de organe şi de acţiunea medicamentelor, dar şi de compoziţia chimică a substanţelor.

Farmacologia generală prezintă principiile de bază care conduc cercetarea în acest domeniu, subliniindu-se necesitatea promovării unei terapeutici raţionale. Prin aceasta se reuşeşte să se dezvolte la cititori obiectivitatea şi spiritul critic în actul de cunoaştere şi prescriere a medicamentului.

Eforturi deosebite, încununate de succes, au fost depuse pentru utilizarea unei nomenclaturi accesibile cît mai potrivite cu evoluţia modernă a arsenalului terapeutic. Se dă prioritate denumirilor comune internaţionale şi denumirilor curente utilizate în farmacopee, după care se menţionează şi denumirea chimică exactă. Fiecare produs este însoţit şi de o serie de denumiri comerciale mai larg cunoscute.

Formule chimice, grafice, scheme, tabele şi o serie de ilustraţii întregesc în mod fericit textul, iar prezentarea grafică este de înaltă ţinută.

Un bogat material documentar care a fost utilizat de autori este prezentat la sfîrşit şi cuprinde o serie de lucrări monografice şi cercetări publicate în reviste. Grupat pe capitolele din carte, acest material bibliografic poate servi pentru o documentare mai amplă a cititorilor.

Acest manual scurt de farmacologie, deşi este adresat în primul rînd studenţilor, este deosebit de util şi pentru medici, care găsesc cunoştinţele actuale necesare pentru punerea la punct a pregătirii lor de specialitate.

V. Stănescu

PAGINI DIN TRECUTUL FARMACIEI ROMÂNEŞTI

Em. Gheorghiu

182 p., Ed. medicală, Bucureşti, 1967

Lucrarea reprezintă o contribuţie remarcabilă la cunoaşterea trecutului farmaciei româneşti.

Autorul caracterizează etapele cele mai importante de dezvoltare a farmaciei ca un proces intim legat de progresul social al ţării noastre.

Cercetarea tezaurului medicinei şi farmaciei practicate de popor, în scopul preluării şi valorificării tradiţiilor valoroase, constituie pentru autor un obiectiv asupra căruia îşi concentrează în mod deosebit atenţia. Materialul judicios alcătuit este izvorît din sudierea aprofundată a unor documente semnificative, dintre care unele inedite, culese şi interpretate cu grijă şi răbdare. Lucrarea cuprinde capitole armonios legate între ele, care dau o imagine vie şi destul de completă a evoluţiei farmaciei în ţara noastră.

Întregul material cuprinde patru capitole principale, care reflectă cele mai importante etape de dezvoltare istorică în ţara noastră. Deşi se insistă asupra unor fapte şi evenimente mai semnificative şi volumul lucrării este destul de restrîns, prezentarea are continuitate şi cursivitate. Ultimul capitol se referă la evoluţia farmaciei româneşti după 23 August 1944 şi prezintă o analiză judicioasă a structurilor organizatorice şi a progresului realizat pînă în prezent.

O serie de reproduceri şi ilustraţii completează în mod fericit textul.

Prin publicarea acestei prezentări de istoriografie farmaceutică românească, Editura medicală contribuie la îmbogăţirea literaturii istorice de specialitate, a dezvoltării cunoştinţelor şi educării noilor generaţii de farmacişti.

V. Stănescu

HERBA POLONICA, 1967, nr. 3

Numărul de faţă al buletinului Institutului de plante medicinale din Poznan cuprinde o serie de lucrări privind atît analiza şi extracţia unor plante medicinale, cît şi unele probleme farmacologice. De asemenea, buletinul cuprinde un referat de ansamblu, datorit lui J. Lutomski, asupra aspectelor economice şi ştiinţifice ale stabilităţii medicamentelor de origine vegetală, precum şi un articol jubiliar închinat celei de a 20-a aniversări a institutului.

Dintre lucrările ştiinţifice prezente în acest număr, cităm lucrarea elaborată tot de J. Lutomski, „Alcaloizi carbolinici simpli", din care se publică Nota a II-a : „De-

terminarea cromatografică a alcaloizilor grupei harmonului din părțile aeriene ale speciilor *Elaegnus angustifolia L.* și *Calycanthus occidentalis Hook*".

Fracțiunile bazice izolate au fost analizate prin cromatografia cu straturi subțiri de silicagel (cu 12% ipsos). Cromatogramele s-au developat cu 3 faze mobile diferite. n-butanol, metilacetonă și un amestec de cloroform și metanol (4:1). Compararea cromatogramelor obținute cu cele ale substanțelor standard relevă în *Elaegnus angustifolia L.* prezența tetrahidroharmanei și a harmanei, iar în *Calycanthus occidentalis*, prezența harminei. Harmana și harmina nu fuseseră pînă acum identificate în sursele menționate.

J. Jonczyk face o comparație între 5 metode de determinare a capsaicinei din *Fructus capsici* (o metodă spectrofotometrică în U.V. și 4 metode colorimetrice : cu vandat de amoniu, acid fosofmolibdenic și 2 după diazotarea capsaicinei). Din această comparație reiese că, în esență, toate metodele alese dau rezultate suficient de exacte, cu mici deviații. Metoda cea mai simplă și mai rapidă, produsă de altfel și pentru Farmacopeea Poloneză IV, este cea colorimetrică cu vandat de amoniu. Ea se poate folosi și la determinarea capsaicinei din *tinctura capsici, linimentum capsici* și unguent *Capsiplex*.

Alte trei lucrări se datoresc unor colective conduse de F. Kaczmarek. Dintre acestea, citām cercetările biochimice efectuate pe cornul de secară, și anume studiile despre compoziția și conținutul alcaloizilor ergolenici din ergotul de pe iarbă *Calamagrostis epigeios Roth*, care crește pe coasta Mării Baltice. Iarba uscată conține 0,66% alcaloizi totali, dintre care ergozină (46,6%), ergocorinină (38,8%), ergocriptină (14,5%) și urme de alcaloizi hidrosolubili. Conținutul de lipide este de 36,0%. Compoziția în alcaloizi diferă semnificativ de cea a corunului de secară cultivat pînă în prezent în Polonia.

O altă lucrare, condusă tot de F. Kaczmarek, se ocupă de încercări de a obține extracte de *Rheum palmatum L.* cu un conținut mare de compuși antracenici.

S-a elaborat o metodă de extragere a părților subpămîntene de *Rheum palmatum L.*, dînd extracte uscate cu conținut de 30% compuși antracenici. Extracția s-a efectuat cu metanol fierbinte, iar extractele rezultate au fost adsorbite pe alumină. Metoda elaborată poate fi folosită și pentru speciile de *Rheum* neoficializate, datorită proprietăților selective de adsorbție ale aluminei, care permit eliminarea raponticinei nedorite din soluția finală.

În sfîrșit, o ultimă lucrare, datorită tot lui F. Kaczmarek, cuprinde un studiu despre activitatea antihelmintică a extractului eteric din componentele *Radix inulae helenii L.*

Activitatea atihelmintică s-a testat *in vitro* pe viermi *Enchytraeus albidus* prin metoda Kaminski. Următoarele componente ale extractului eteric au fost supuse testărilor : fracțiunea cristalină (așa-numita helenină crudă, care se găsește pe scară largă în comerț), helenina purificată, restul de extract eteric după îndepărtarea lactonelor, fracțiunea nespecificabilă, substanța uleioasă rămasă după purificarea heleninei și substanțe pure ca izoalantolactona, alantolactona, dihidroizoalantolactona, dihidroalantolactona, acidul izoalantolic, acidul alantolic și amidele acestor doi din urmă acizi. Acțiunea substanțelor menționate a fost comparată cu cea a unor agenți antihelmintici cunoscuți, ca : Ol. chenapodii, ascaroidol, santonină, adipat de piperazină.

Reiese că cea mai puternică activitate antihelmintică *in vitro* o exercită helenina crudă (12 450 unități). Urmează apoi (exprimate tot în unități) : helenina purificată-8 300, alantolactona-5 061, izoalantolactona-2 620. Dihidroderivații au doar o slabă activitate (aproximativ 100 u.). Acizii alantolici au o activitate antihelmintică (1 200—2 500 u.), în timp ce amidele lor sînt inactive .Acțiunea antihelmintică a produselor martor este mai scăzută față de *Enchytraeus albidus*, și anume : *Ol. chenopadii*-415 unități, ascaridol-830 unități, santonină-85 unități, adipat de piperazină-407 unități.

Activitatea antihelmintică *in vivo* a heleninei cristaline s-a testat pe pisici infectate cu *Diphyllobothrium latum*. Au fost necesare doze de 1,0 g helenină/kg pisică, pentru a lichida ouăle din fecale și din tractul digestiv.

P. Ionescu Stoian

R E F E R A T E

INTERACŢIUNEA DINTRE MEDICAMENTE ŞI MACROMOLECULE NEIONICE. NOTA a II-a, G. Jürgensen, Eide şi P. Speiser, Acta pharm. Suedica. 1967, nr. 4, p. 201—210

Autorii studiază influenţa soluţiilor tampon şi a tăriei ionice asupra formării complecşilor dintre polivinilpirolidonă (P.V.P.) şi cîteva medicamente neionizate sau cu un grad de ionizare diferit (vezi referatul privind nota I).

Din rezultatele obţinute se observă o tendinţă superioară de complexare a metilparabenului faţă de cea a acidului p-hidroxibenzoic, datorită salefierii substanţelor testate sau a deshidratării macromoleculei. Gradul de interacţiune a anilinei cu PVP la pH 4 (tampon fosfaţi) este în cea mai mare parte datorit formării de fosfat de anilinium şi adsorbţiei acestui compus pe macromoleculă.

Studiul reologic arată că vîscozitatea, solubilitatea şi mărimea macromoleculei pot fi influenţate de tamponare şi compuşii care se complexează. Unele tampoane descresc interacţiunea dintre macromolecule şi solvent, scăzînd solubilitatea macromoleculelor.

E. Savopol

ESTERII DE GLICERINĂ AI UNOR ACIZI GRAŞI SUPERIORI, AGENŢI AJUTĂTORI ÎN FARMACIE. NOTA I. PREPARAREA MONOESTERILOR, M. Chalabala, I. Lichnerova, L. Starha şi A. Lukas, Cs. Farm., 1967, vol. 16, nr. 7, p. 343—345

Autorii au preparat monoesteri ai glicerinei cu acizii lauric, palmitic şi stearic, folosind o modificare a metodei Fischer propusă de Averil (*J. Amer. chem. Soc.*, 1929, vol. 51, p. 866).

Deoarece literatura nu este unanimă în ceea ce priveşte compoziţia acestor produşi şi constantele fizice, autorii stabilesc, pe baza unui studiu amănunţit, tabele cu astfel de constante, punct de fuziune etc., din care se prezintă în ordinea — derivat lauric, palmitic, stearic — următoarele constante :

— punctul de fuziune : 61—62 ; 75,5—76 ; 77—79 ;

— greutatea moleculară : 274,4 ; 330,5 ; 358,56.

Derivaţii preparaţi de autori sînt indivizi chimici (demonstrat prin cromatografia în strat subţire) şi urmează a fi studiaţi în vederea utilizării lor în baze de supozitoare şi la prepararea medicamentelor de uz oral şi a acelora cu acţiune prelungită.

E. Savopol

METODE DE EVALUARE A CEDĂRII MEDICAMENTELOR DIN UNGUENTE. NOTA I. MODEL DE EXPERIMENTARE, Z. Gruntova, K. Duckova, Cs. Farm., 1967, vol. 16, nr. 6, p. 302—306

Pentru evaluarea capacităţii de cedare a medicamentelor, autorii prezintă un model de experimentare a unguentelor. Se consideă necesare şi suficiente următoarele teste :

1) testul microbiologic, care poate fi efectuat printr-una din metodele următoare : metoda pe hîrtie, metoda Oxford şi metoda Fleming, ale căror principii şi aplicaţii sînt prezentate cu exemple din literatură ;

2) testul chimic, respectiv fizico-chimic, care poate fi efectuat prin metoda difuziunii în mediu apos sau în gel. În mediu apos se efectuează dialize prin celofan şi apoi dozarea substanţei în dializat, chimic sau prin detecţie a radioactivităţii.

Sînt citate spre exemplificare lucrări din literatură, în care sînt descrise diverse metode de separare și dozare a medicamentelor cedate din unguente (cromatografierea pe hîrtie sau coloană a dializatelor în soluție Ringer sau a extractelor apoase, determinarea colorimetrică, spectrofotometrică, fluorometrică, determinarea radioactivității (I^{131}, Hg^{203} etc.), determinarea activității antibiotice (tetracicline etc.).

Sînt prezentate modele propuse de literatură pentru studierea vitezei de cedare a iodului, acidului salicilic, hialuronidazei, cloramfenicolului, sulfamidelor, cloroamidurii de mercur clortetraciclinei, ihtiolului.

Difuziunea în gel de gelatină (Pharmagel A) sau în gel de agar (4% Baxtoagar Difco în soluție Ringer) este considerată de unii autori mai apropiată de condițiile fiziologice.

E. Savopol

STERILIZAREA ȘI PREPARATELE STERILE ÎN FARMACIE. NOTA IV. STERILIZAREA PRIN CĂLDURĂ USCATĂ, M. **Chalabala**, A. **Burelova**, Čs. Farm., 1967, nr. 2, p. 100—105

Articolul este un referat general privitor la mijloacele de sterilizare prin căldură, alcătuit din patru capitole :

1. Sterilizarea cu aer cald, instalațiile pentru sterilizare și principiile sterilizării cu căldură uscată.
2. Sterilizarea cu raze infraroșii.
3. Sterilizarea dielectrică.
4. Controlul mersului sterilizării.

Sînt discutate diferite aspecte ale sterilizării, dependența dintre durata și temperatura expunerii, influența umidității la sterilizarea lichidelor hidrosolubile, sterilizarea pulberilor, uleiurilor și soluțiilor uleioase, a fiolelor goale, a ambalajelor din materiale plastice, a dopurilor, hîrtiei etc. Astfel : temperatura de sterilizare necesară dependent de natura substanțelor variază între 140 și 160°, putînd ajunge și la 200° și chiar la 290°, iar durata variază între 25 de minute și 3 ore ; glicerina anhidră necesită o temperatură de 290°, în timp ce un adaos de numai 1% apă scade temperatura de sterilizare la 224° pentru aceeași durată de încălzire ; sulfamidele se sterilizează la 150° (cu excepția sulfatiazolului : 140°) ; amidonul și pulberea de zahăr se sterilizează la 100—120° ; soluțiile injectabile uleioase de estrogeni și testosteron ca și implantele din aceste produse se sterilizează 1—2 ore la 150° ; bentonita, caolinul, talcul, clorura de sodiu și oxidul de zinc se sterilizează la 170° (66 date bibliografice).

E. Savopol

DEZAGREGAREA COMPRIMATELOR. NOTA II., J. **Kockel**, Galenica Acta (Madr.), 1966, nr. 1—2, p. 9—55

Autorul a construit un aparat nou pentru determinarea rezistenței comprimatelor și un aparat pentru determinarea timpului de dezagregare. Ultimul aparat, deși este manipulat manual, furnizează rezultate lipsite de factorul personal și mult apropiate de acelea obținute prin metoda USP. În continuarea studiului, autorul a urmărit influența temperaturii asupra dezagregării care a fost remarcată îndeosebi la comprimatele solubile și găsită superioară aceleia indicată de alți autori. Pentru acest aspect al studiului s-a utilizat un aparat cu temperatură reglabilă.

Rezultatele au fost comparate cu cele obținute prin alte 3 metode (Ph. Helv., Codexul și USP) arătîndu-se că în afară de metoda USP și metoda autorului, celelalte metode (manuale) furnizează rezultate superioare și influențate de factorul personal, iar în ceea ce privește deviația tipică, aceasta este asemănătoare la toate metodele studiate.

Folosind metoda proprie, s-a urmărit pe produse industriale omogenitatea în cadrul lotului și între loturi, găsindu-se că, în cadrul unui lot, dezagregarea este în general asemănătoare, dependentă de greutatea comprimatului, deși există și alți factori care intervin în acest proces. Între loturi media timpului de dezagregare nu diferă semnificativ, nedepășind ± 15% față de medie ; nu există nici o relație între valoarea *t* (timpul de dezagregare) și greutatea comprimatelor și nici între mărimea greutății medii și a duratei de dezagregare medii.

Autorul propune pentru dezagregare o limită de 5 minute, în sensul că din cantitatea luată în lucru (pe baza unei formule propusă de autor în funcție de mărimea lotului), 30% trebuie să se dezagrege într-un minut, 20% în 1—3 minute și 15% în 5 minute.

E. Savopol

PREPARAREA COLIRULUI CU SULFACETAMIDĂ, P. A. **Clarke**, Pharm. J., 1967, nr. 4, p. 374—375

Codexul farmaceutic britanic a redus concentrația metabisulfitului de sodiu din colirul cu sulfacetamidă de la 0,5 la 0,1%, pentru a evita hidroliza sulfacetamidei la sulfanilamidă (grăbită de prezența metabisulfitului) și cristalizarea sulfanilamidei rezultate (favorizată de prezența metabisulfitului).

Autorii studiază efectele căldurii asupra hidrolizei sulfacetamidei în soluții

apoase în prezenţa cantităţilor crescute de metabisulfit de sodiu şi trag concluzia că factorul determinant este durata încălzirii. Studiind influenţa modificării pH (între 6,7 şi 10,2), se arată că peste 8,2 nu se produce cristalizare, indiferent de prezenţa sau absenţa metabisulfitului de sodiu.

Autorii propun tamponarea soluţiei la pH 9—9,5 şi ajung la concluzia că apariţia cristalelor nu este legată de prezenţa metabisulfitului de sodiu.

E. Savopol

SOLUBILIZAREA CLORAMFENICOLULUI CU NEIONOGENI, **R. T. Yousef, A. A. Ghobasny, M. N. Khawam,** Sci. pharm. (Wien), 1966, vol. 34, p. 185—191

Sînt prezentate sub formă de diagrame rezultatele obţinute de autori în studiul solubilizării cloramfenicolului în apă cu ajutorul polisorbatului 20, a polietilenglicolului 400 şi a propilenglicolului. Experimentările au fost efectuate la 24 şi 34°. Se arată că solubilitatea cloramfenicolului la 24° în amestecurile de apă şi polisorbat 20 şi respectiv apă şi polietilenglicol 400 nu creşte liniar cu concentraţia solubilizantului, atingînd o maximă la 90%. Prin ridicarea temperaturii de la 24 la 34°, solubilitatea cloramfenicolului este influenţată în mod diferit de cei doi solubilizanţi, şi anume : în timp ce la concentraţia optimă de polisorbat 20 (90%) ridicarea temperaturii nu influenţează semnificativ solubilizarea cloramfenicolului, în cazul polietilenglicolului 400, la cocentraţia optimă (80%) solubilitatea cloramfenicolului creşte de la 36,4% (la 24°) la 74,7% (la 34°). Propilenglicolul este un solubilizant mai slab în prezenţa apei.

E. Savopol

CALCULUL CONSTANTELOR DE VITEZĂ ÎN REACŢIILE DE ORDINUL 1, CARE AU LOC CONSECUTIV, NOTA I, **A. Brändström,** Acta pharm. sued., 1967, nr. 4, p. 139—146

Se descrie o metodă care permite calcularea ambelor constante de viteză şi concentraţie iniţială într-o reacţie de ordinul 1 cu două trepte, cu ajutorul cîtorva măsurători ale concentraţiei intermediarelor la diferite timpuri. Utilitatea metodei a fost exemplificată pe reacţiile de convertire a acidului 2-keto-L-gulonic în furfural prin acid ascorbic.

E. Savopol

CONTRIBUŢII LA UTILIZAREA AEROSILULUI ÎN GRĂSIMI, **I. Ellö** şi **K. Katona,** Pharmazie, 1967, nr. 1, p. 44—46

Bioxidul de siliciu coloidal măreşte viscozitatea substanţelor grase în masa cărora a fost încorporat, chiar în proporţii reduse (2—3%). Autorii au studiat acest efect la untul de cacao, uleiul de floarea soarelui şi produsul Witepsol W 35 (Adeps solidus), obţinîndu-se o creştere a viscozităţii de la 30 cps (la 40°) la 150 cps pentru untul de cacao şi variaţii mai mici (de la 30 cps la 100 cps) pentru ceilalţi excipienţi graşi.

Sînt prezentate de asemenea curbele de viscozitate ale excipienţilor ca atare şi amestecate cu Aerosil în proporţii de 1, 2 şi 3%, ţinînd seamă de creşterea temperaturii (între 20 şi 50°).

Witepsolul, datorită polarităţii componentelor (mono-, bi- şi trigliceride), prezintă tendinţa formării de gel în amestecurile cu Aerosil, ca urmare a formării de punţi de hidrogen, fenomen care nu are loc la ceilalţi excipienţi studiaţi. Autorii mai semnalează şi influenţa pe care o are Aerosilul în proporţie de 3% asupra capacităţii de a încorpora apă a untului de cacao (20% faţă de 1—2% la untul de cacao ca atare).

În continuare, autorii urmăresc eventuala tendinţă de adsorbţie a Aerosilului asupra unor substanţe medicamentoase prescrise în supozitoare şi ajung la concluzia că în concentraţie de 3% Aerosilul în Witepsol sau unt de cacao nu influenţează cedarea aminofenazonei, sulfatului de atropină, cafeinei, clorhidratului de codeină, efedrină, procaină, papaverină, precum şi a fenobarbitalului sodic.

E. Savopol

STABILITATEA ŞI CONSERVAREA MEDICAMENTELOR, **M. Guillot,** Produ. et Prob. pharm., 1967, nr. 2, p. 49—55

Problema stabilităţii medicamentelor se pune îndeosebi la medicamentul compus şi prezintă o serie de aspecte, între care : precizarea datei limită de utilizare, mijloacele de stabilizare şi condiţiile de stocare, acestea din urmă influenţînd termenul de valabilitate considerat de autor între 3 şi 5 ani pentru produsele condiţionate industrial.

Alegînd componente cu o stabilitate bună faţă de factorii fizici şi chimici, există posibilitatea realizării de produse complexe cu o stabilitate bună, deşi nu este exclusă posibilitatea influenţării reciproce în dauna stabilităţii. Acest lucru

nu este însă posibil în cazurile în care componentele prezintă molecule fragile. Cunoscînd influenţa temperaturii, este recomandabilă evitarea căldurii, care fapt nu este însă posibil în anumite situaţii (necesitatea sterilizării, transporturi în zone calde). În aceste condiţii, data limită de utilizare capătă mai degrabă un caracter administrativ decît unul ştiinţific.

Analizînd ceilalţi factori care intervin la degradarea unui produs : oxidarea şi lumina, favorizate de mediul creat de recipiente (alcalinitatea sticlei, urme de ioni metalici din recipientele metalice, substanţe organice din materialele plastice), problema care se pune este reducerea şanselor evoluţiei chimice a medicamentelor prin eliminarea cauzelor care amorsează şi catalizează degradarea (tamponarea, blocarea ionilor de metale, influenţarea potenţialului oxidoreductor). Un alt factor de degradare este fermentarea : invadarea cu levuri şi bacterii, care poate fi evitată prin sterilizare sau adăugare de conservanţi (nipagin pentru levuri, mertiolat pentru bacterii).

Asigurarea unui ambalaj perfect este însă condiţia de căpetenie, căreia ar trebui să i se dea o atenţie deosebită.

Substanţele medicamentoase pot prezenta situaţii contradictorii : ele sînt mai stabile cînd sînt foarte pure (de exemplu penicilina, fenolul, oxidul de mercur), sau, dimpotrivă, sînt instabile în stare de puritate completă, cînd urme de alte substanţe le conferă stabilitatea (clorura de argint în prezenţa iridiului, acroleina şi benzaldehida în prezenţa urmelor de hidrochinonă), acestea acţionînd ca anticatalizatori. Prin comparaţie cu metalele (de exemplu aluminiu, zinc), care sînt susceptibile unui atac chimic dacă prezintă impurităţi chiar în urme, autorul insistă asupra necesităţii ca ingredientele utilizate la prelucrarea medicamentelor să prezinte o puritate chimică avansată şi o perfectă omogenitate fizică.

E. Savopol

RADIOIZOTOPI ÎN FARMACIE ŞI MEDICINĂ, **R. H. Storey, A. J. Zimmermann,** J. Amer. pharm. Ass., 1967, nr. 3, p. 140—144

Autorii discută diferite aspecte ale utilizării radioizotopilor ca radiomedicamente în tratamente şi diagnostic. După un scurt istoric, sînt descrise testele Hamolsky şi T-3, care utilizează I^{131} în explorarea tiroidei şi testul Schilling care utilizează vitamina B_{12} radioactivă în diagnosticarea tipului anemiilor. În continuare, se arată principiul care stă la baza stabilirii volumului total al plasmei şi eritrocitelor circulante (marcarea eritrocitelor cu C^{51}, utilizarea I^{131}), precum şi timpul de supravieţuire al eritrocitelor.

Autorii prezintă şi principiul scintilării, care permite vizualizarea şi localizarea unor glande (tiroidă, placentă), a unor tumori (în creier), prin utilizarea albuminei marcate cu I^{131} sau cu techneţiu-99. În tratamente, radiomedicamentele sînt folosite în cancerul tiroidian (I^{131}), ovarian (A^{198}) sau fosfat cromic coloidal cu (P^{32}), mamar (fosfat de staniu cu P^{32}) sau în cancerul prostatei.

Rolul farmacistului în mînuirea şi controlul radiomedicamentului, limitat în prezent, se va dezvolta o dată cu această ramură a farmaciei.

E. Savopol

PROBLEME PRIVIND AMBALAREA ŞI TEXTUL SPECIALITĂŢILOR, **H. Schoenmann,** Pharm. Acta. Helv., 1967, nr. 2, p. 65—91

Dat fiind marele număr de specialităţi farmaceutice (10 000—12 000) care urmează a fi depozitate pe termene variabile şi în condiţii de climă diferite, problema ambalajului capătă o importanţă din ce în ce mai mare. Autorul insistă asupra unui număr de factori de care trebuie să se ţină seama la alegerea ambalajelor şi a specificului naţional care se reflectă atît în preocuparea pentru ambalaje, cît şi în textele imprimate şi prospectele anexate.

Problema textului şi a prospectelor este discutată în funcţie de legile în vigoare în ţările respective.

În partea rezervată materialelor de ambalaj sînt prezentate diferite aspecte privind ambalajul propriu-zis şi sistemul de închidere, avantajele şi dezavantajele materialului vitros, ale plasticelor, ale foilor şi recipientelor metalice, legate de stabilitatea medicamentelor şi factorii fizici.

Sînt tratate de asemenea mijloacele de dozare, sistemele de administrare, ambalarea sub presiune sau vacuum şi în final ambalajul exterior.

E. Savopol

DESPRE CALCIU SODAT ABSORBANT, **R. Bernasconi şi H. Mühlemann,** Pharm. Acta Helv., 1967, nr. 4, p. 234—255

Autorii prezintă într-un referat general proprietăţile şi condiţiile de calitate ale calciului sodat, absorbant utilizat în aparatura pentru narcoză, în vederea elabo-

rării unui proiect de monografie pentru „Calcaria absorbens" din ed. VI-a a Ph. Helv.

Este discutată această monografie ţinîndu-se seama de capacitatea de absorbţie a CO_2 în sistemele de aparate semiînchise şi închise, insistîndu-se asupra unor condiţii indispensabile: viteză mare de legare a CO_2, lipsă de friabilitate, mărimea potrivită a granulelor, adaos de indicatori de saturare.

Sînt studiate cîteva tipuri de produse ale industriei (Sodasorb, Sodalime, Durasorb, Calona, Atemkalk, Baralyme) şi este descrisă o aparatură de determinare a absorbţiei CO_2. În continuare, autorii studiază capacitatea de absorbţie a CO_2 ţinînd seama de mărimea granulelor, de friabilitatea acestora, de gradul de umiditate şi capacitatea de absorbţie a umidităţii. Dintre indicatori, sînt studiaţi violetul de etil şi galbenul de tiazol G.

Pe baza rezultatelor obţinute, se propune o monografie pentru „Calcaria absorbens".

E. Savopol

INFLUENŢA ACTIVITĂŢII UNOR PREPARATE DIN ORGANE PRIN STERILIZAREA CU OXID DE ETILEN. NOTA I. POSIBILITĂŢI DE STERILIZARE A PREPARATELOR DIN ORGANE CU OXID DE ETILEN, J. Synek, A. Libicky şi B. Svobodova, Pharmazie, 1967, nr. 5, p. 249—251

Descoperit în anul 1863, oxidul de etilen este recomandat pentru prima oară ca bactericid în 1929 şi utilizat în acest scop abia din 1936 (Kirby G. W. — *Food. Ind.* 1936, nr. 8, p. 450). Datorită stării sale de agregare, oxidul de etilen este cel mai indicat agent de sterilizare al substanţelor termolabile care nu pot fi supuse filtrării bacteriale, cum este cazul pulberilor.

Lucrările experimentale, asupra posibilităţii sterilizării cu oxid de etilen a antibioticelor, a unor excipienţi de comprimare (amidon, talc), a unor alimente (pulbere de ouă etc.), a unor ţesuturi animale şi a unor medicamente finite, chiar ambalate (în pungi din foi de polietilen), au atras atenţia asupra acestui procedeu de sterilizare.

Faptul că oxidul de etilen poate influenţa unele substanţe (inactivarea parţială a streptomicinei şi a unor vitamine din grupul B, modificarea compoziţiei cazeinei etc.) a ridicat problema necesităţii verificării influenţei acestui procedeu de sterilizare asupra fiecărui produs în parte.

Autorii îşi propun studierea efectelor sterilizării cu oxid de etilen asupra produselor din organe (pancreatină, chimotripsină, tripsină, pepsină, preparate din hipofiză posterioară etc.) şi a posibilităţii sterilizării acestora în ambalaje din foi de polietilenă.

Preparatele ambalate în foi de polietilenă cu grosimea de 0,05 mm sînt introduse într-un sterilizator cu un volum de 25 l, cu manta, care permite reglarea temperaturii între 10 şi 90°, cu dispozitiv de vacuum şi posibilitatea de creştere a presiunii interioare pînă la 6,5 atm.

Umiditatea este realizată prin evaporarea apei dintr-o capsulă sau dintr-un burete umed. Amestecul de oxid de etilen şi bioxid de carbon (10+90) este menţinut 3—48 de ore la temperatura camerei şi apoi evacuat prin vacuum (—1 atm).

Eficacitatea sterilizării este verificată după procedeul descris de Jegorov, în bulion de glucoză cu extract de malţ (la 20 şi 37°) şi în mediile Brewer (tioglicolat de sodiu) şi Czillag timp de 10 zile. La probele nesterile s-a efectuat numărarea germenilor după cultivarea la 37° timp de 48 de ore pe carne — peptonă — agar.

Din primele rezultate obţinute autorii ajung la concluzia că preparatul de lob posterior de hipofiză suportă sterilizarea cu oxid de etilen la 6,5 atm, 24 de ore la temperatura obişnuită fără modificarea activităţii.

E. Savopol

STABILITATEA ŞI PURITATEA MEDICAMENTELOR CHIMICE DEFINITE, F. Pellerin, Prod. Probl. pharm., 1967, nr. 1, p. 16—28

Pentru scopuri farmaceutice, în afară de verificarea identităţii şi structurii unei substanţe, este necesar să se cunoască impurităţile eventual prezente în produs, care ar putea influenţa comportarea substanţei respective în condiţiile create de transformarea în forme farmaceutice. În afară de acest fapt, care necesită uneori cunoaşterea procesului de sinteză a substanţei active, este important să se cunoască şi posibilităţile de impurificare datorită introducerii de excipienţi ca substanţe ajutătoare.

Mijloacele de stabilire a impurităţilor speciilor chimice definite sînt multiple (cromatografie în gaz, spectre în infraroşu şi ultraviolet, analize elementare şi funcţionale etc.), dar nu în toate cazurile sînt prevăzute în caietele de sarcini ale produselor.

Chiar aceste mijloace sînt insuficiente în unele cazuri, autorul arătînd situaţii în care stabilitatea unor produse a fost influenţată de impurităţi decelabile în

condiţii speciale de control, cum ar fi de exemplu : efectuarea analizei termice şi entalpice diferenţiale (aplicată la vitamina B_{12}), analiza calorimetrică diferenţială (aplicată la acidul benzoic) etc.

În continuare, se discută aspecte ale stabilităţii şi purităţii medicamentelor finite legate de prezenţa impurităţilor (minerale, organice), precum şi de reacţiile chimice posibile.

Autorul arată situaţia creată de utilizarea tot mai largă a agenţilor ajutători, care conduce la necesitatea unui studiu de stabilitate pentru fiecare caz în parte şi, în primul rînd, cunoaşterea cît mai completă a substanţelor utilizate.

E. Savopol

INFLUENŢA SUBSTANŢELOR TENSIOACTIVE (ST) ASUPRA PROPRIETĂŢILOR REOLOGICE ALE BAZELOR DE UNGUENTE ŞI ASUPRA VITEZEI DE CEDARE A MEDICAMENTELOR. NOTA I. INFLUENŢA *TWEEN*-ului 80 ASUPRA VASELINEI, **K. Christoff,** Pharmazie, 1967, nr. 8, p. 251—253

Observaţiile din literatură privind influenţarea vitezei de cedare a unor medicamente din bazele de unguente prin adăugarea de substanţe tensioactive, de exemplu acidul boric este de 5 ori mai activ dacă la unguentul clasic se încorporează o substanţă tensioactivă (Glusman M.N., *Med. Prom.* SSSR, 1962, nr. 16, p. 3), au atras atenţia autorului care îşi propune studierea acestui fenomen în funcţie de modificările reologice structurale ale diferitelor baze de unguente sub influenţa substanţelor tensioactive.

În prima parte a studiului, autorul stabileşte metodologia de lucru, determinînd punctul de scurgere (S) şi viscozitatea plastică (V) a bazei de unguent (cu un viscozimetru rotaţional PB-4) ca atare şi în amestec cu 5, 10, 15 şi 20% *Tween* 80 (precum şi a bazei de unguent asociată cu 5% substanţă tensioactivă şi 10% apă). În paralel, s-a urmărit viteza cedării acidului salicilic prin metoda difuziunii (din agar), folosind ca reactiv soluţia de clorură ferică (la 37°), determinîndu-se după 4 ore diametrul inelului colorat în violet (K. Christoff, disertaţie, 1945).

Rezultatele obţinute arată că S şi V a vaselinei se micşorează o dată cu mărirea procentului de substanţă tensioactivă pînă la 5% (de la 544 dyne si 5,3 cps la 457 dyne şi 2 cps), peste care aceşti parametri sînt practic neinfluenţaţi ; în acelaşi timp viteza de cedare, evaluată prin diametrul zonei de difuziune în agar, a crescut de la 22 mm pentru vaselină la 25 mm, în prezenţa a 5% substanţă tensioactivă. Adaosul de 10% apă a scăzut V la 1 cps şi a mărit viteza de difuzare în agar la 27 mm.

În concluzie, autorul propune amestecul de vaselină cu 5% *Tween* hidrofilizat prin adaos de 10% apă ca o bază de unguent cu o mare capacitate de cedare.

E. Savopol

STERILIZAREA ŞI PREPARATELE STERILE ÎN FARMACIE. NOTA V. STERILIZAREA PRIN FILTRARE, **M. Chalabala, A. Burelova,** Čs. farm., 1967, nr. 3, p. 152—157

Articolul este un referat general privind sterilizarea prin filtrare, alcătuit din 5 capitole :

1. Condiţiile generale ale sterilizării.
2. Dispozitive pentru sterilizarea prin filtrare.
3. Mecanismul sterilizării prin filtrare.
4. Mersul filtrării bacteriale (adaptarea filtrului, sterilizarea filtrului, filtrarea propriu-zisă, regenerarea filtrului).
5. Amenajarea spaţiului.

Sînt prezentate cîteva dispozitive, insistîndu-se îndeosebi asupra capacităţii de filtrare a materialului filtrant (dimensiunile porilor) : sticlă sintetizată Iena tipurile 4,5 g şi 5 m), Sial, tipurile 4 şi 5, Pyrex 4 (F) şi 5 (UB) (între 3 şi 1 µm), material poros Berkefeld W (între 3 şi 1,7 µm) ; Chamberland L5, L6, L7 (între 3 şi 1,7 µm) ; filtre de asbest-celuloză EK, EKS (între 1,7 şi 1 µm) ; EKS I şi EKS II (între 0,9 şi 0,6 µm) ; membrane Synthesia tipul AUFS (între 0,9 şi 0,6 µm) ; HUFS (între 0,5 şi 0,3 µm) ; VUFS (între 0,3 şi 0,1 µm) ; Millipore tipurile MF 100 şi MF 50 (între 0,9 şi 0,6 µm) ; MF 30 (între 0,5 şi 0,3 µm); MF 15, MF 14, MF 12 şi MF 10 (între 0,3—0,1 µm) ; membrane Göttingen tipurile g 1 şi g 2 (între 0,9 şi 0,6 µm), g 3, m 4 şi m 5 (între 0,5 şi 0,3 µm), m 6, f 7 şi f 8 (între 0,3 şi 0,1 µm), f 9 şi f 10 (între 0,09 şi 0,05 µm) ; membrane Mytisci SSSR tipul c 1 şi c 2 (între 0,5 şi 0,3 µm) ; membrana Oxoid (Anglia) ; tipul HA (între 0,5 şi 0,3 µm) ; membranele Cellafiltru tipul G (între 0,5 şi 0,3 µm) ; M ; UFF ; UCF (între 0,3 şi 0,1 µm), ff (între 0,09 şi 0,05 m) ; UF (0,05 µm) ; LS g60 şi fff (sub 0,05 µm).

Sînt discutate în continuare sterilizarea filtrului (autoclavare 15 minute la 115°), deformarea porilor ; regenerarea filtrelor poroase din porţelan (90 date bibliografice).

E. Savopol

SOMMAIRE

Page

Travaux originaux, recherches expérimentales

C. Popesco, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Ar. Popesco — *Etude de la dispersion des gudrons par les agents tensio-actifs* . . . 257

Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Elena Gherghiniu — *Détermination de la tension-limite de déplacement de certains onguents (Note II)* . . . 271

Rodica Oţeleanu, Maria Retezeanu — *Contribution à l'étude de l'action de certains dérivés disubstitués de l'acycle-pipérasine sur la cellule végétale* . . . 279

C. Csedö, U. Cîmpean — *Recherches de sélection effectuées sur le piment annuel (CAPSICUM ANNUUM L.) au cours des années 1963—1966* 289

Technique et organisation du travail

Marcela Bauer, Elena Creţu, Minodora Gafencou, Suzana Silvestru, Eugen Pavel, E. Grigoresco — *L'utilisation de la chromatographie dans la pratique pharmaceutique. L'identification rapide à l'aide de la chromatographie sur papier : de l'auréomycine, du sulphatiasol, du chloamphenicol, du nitroffurane, de la cryogénine dans certaines prescriptions magistrales* . . . 293

Histoire de la pharmacie

Şt. Gămănesco — *Premiers témoignages de l'assistance en médicaments dans la station de Herculane* 299

De l'activité des filiales de l'Union des Sociétés des Sciences médicales

Congrès, Conférences, Symposiums

Analyses

Comptes rendus

ORSZÁGOS MŰSZAKI DOKUMENTÁCIÓS KÖNYVTÁR

INHALT

Seite

Originalbeiträge, Experimentalforschungen

C. Popescu, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, A. Popescu — *Untersuchung der Dispersion von Teeren mit tensioaktiven Stoffen* 257

Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Elena Gherghiniu — *Bestimmung der Verschiebungs Grenzspanugn einiger Salben (II. Mitteilung)* 271

Rodica Oțeleanu, Maria Retezeanu — *Zur Erforschung der Einwirkung von disubstituierten Acyl-Piperazinderivaten auf Pflanzenzellen* 279

C. Csedö, U. Cîmpean — *Ausleseuntersuchungen an Paprikaschoten (CAPSICUM ANNUUM L.) im Zeitraum zwischen 1963 und 1966* 289

Technik und Arbeitsrationalisierung

Marcela Bauer, Elena Crețu, Minodora Gafencu, Suzana Silvestru, Eugen Pavel, E. Grigorescu — *Anwendung der Chromatographie in der Apothekenpraxis. Schenellidentifizierung mit Hilfe der Papierchromatographie von: Aureomyzin, Sulfathiazol, Cloramphenikol, Nitrofuran und Kryogenin in einigen Magistralformeln* 293

Geschichte des Apothekenwesens

Șt. Gămănescu — *Die Anfänge der Arzneimittelversorgung im Kurort Herculane* 299

Aus der Tätigkeit der Filialen der Vereinigung der Gesellschaften für medizinische Wissenschaften

Kongresse, Tagungen, Symposione

Rezensionen

Referate

CONTENTS

Page

Original Contributions, Experimental Researches

C. Popescu, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Ar. Popescu — *The Study of Dispersion of Tars with the Ad of Tensioactive Agents* 257

Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Elena Gherghiniu — *Determinations of Tension Limits of Displacement of Some Onguent. Note II.* 271

Rodica Oţeleanu, Maria Retezeanu — *Cotributinos to the Study of the Action on the Vegetal Cell of Di-Substituted Derivatives of Acyl-Piperazine* . . . 279

C. Csedö, U. Cîmpean—*Selective Studies Carried out on CAPSICUM ANNUUM L. between 1963 and 1966* 289

Technique and Work Rationalization

Marcela Bauer, Elena Creţu, Minodora Gafencu, Suzana Silvestru, Eugen Pavel, E. Grigorescu — *The Use of Chromatographic Techniques in the Practice of Pharmacy. Rapid Identification of : Aureomycine, Sulphathiazol, Chloramphenicol, Nitrofurane and Cryogenine in Some Magistral Prescriptions with the Aid of Paper Chromatography* 293

History of Pharmacy

Şt. Gămănescu — *The Beginnings of Drugs Assistance in the Watering Place of Herculane* 299

From the Activity of the Branches of the Union of the Societes of Medical Sciences

Congresses, Conferences, Symposia

Reviews

Raports

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы, экспериментальные исследования

К. Попеску, К. Брэиляну, Корнелия Фика, А. Попеску — *Исследование дисперсии гудронов с использованием тензиоактивных веществ* 257

К. Брэиляну, Корнелия Фика, Елена Гергиниу — *Определение напряжения-предела смещения некоторых мазей (сообщение II)* 271

Родика Оцеляну, Мария Ретезяну — *К вопросу действия дважды замещенных ацил пиперазиновых производных на растительную клетку* 279

К. Чедё, У. Кымпян — *Исследования по селекции перца однолетнего CAPSICUM ANNUUM), осуществленные за 1963—1966 гг.* 289

Техника и рационализация труда

Марчела Бауер, Елена Крецу, Минодора Гафенку, Сузана Сильвестру, Еуджен Павел, Е. Григореску — *Использование хроматографии в аптечной практике. Быстрая идентификация с использованием хроматографии на бумаге препаратов: ауреомицина, сульфатиазола, хлорамфеникола, нитрофурана, криогенина в некоторых магистральных рецептах* 293

История аптечного дела

Ш. Гэмэнеску, — *Первые попытки медикаментозного обслуживания на курорте Геркулане (Социалистическая Республика Румыния)* 299

Из деятельности О ОНМ

Конгрессы. Конференции. Симпозиумы

Рецензии

Рефераты

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 83

HOSS 800

FARMACIA Nr. 5/1968

SUMAR

Pag.

Lucrări originale, cercetări experimentale

C. Popescu, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Ar. Popescu — *Studiul dispersiei gudroanelor cu agenți tensioactivi* 257

Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Elena Gherghiniu — *Determinarea tensiunii limită de deplasare a unor unguente (Nota a II-a)* 271

Rodica Oțeleanu, Maria Retezeanu — *Contribuții la studiul acțiunii pe celula vegetală a unor derivați disubstituiți ai acil-piperazinei* 279

C. Csedö, U. Cîmpean — *Cercetări de selecție, efectuate la ardeiul iute (CAPSICUM ANNUUM L.)* între anii 1963—1966 289

Tehnică și raționalizarea muncii

Marcela Bauer, Elena Crețu, Minodora Gafencu, Suzana Silvestru, Eugen Pavel, E. Grigorescu — *Utilizarea cromatografiei în practica farmaceutică. Identificarea rapidă folosind cromatografia pe hîrtie a: aureomicinei, sulfatiazolului, cloramfenicolului, nitrofuranului, criogeninei în unele prescripții magistrale* . 293

Istoria farmaciei

Șt. Gămănescu — *Primele începuturi ale asistenței cu medicamente în stațiunea Herculane* 299

Din activitatea filialelor U.S.S.M.

Congrese, conferințe, simpozioane

Recenzii

Referate

Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P., nr. 10/5685/1967.

I.P.I. — c. 5256 | 41.500 | **Lei 6**

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACŢIE:

Redactor responsabil: prof P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof E. CIONGA
Secretari de redacţie: farm. ŞT. TAMAŞDAN
farm VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm col C APREOTESEI, conf. V. ARIEŞAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCANELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU conf. E CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia—Mare), farm. col. L. ENESCU (Iaşi), farm. Z FIRŞIROTU, prof. N. IOANID, prof. A KISS (Tg. Mureş), farm. M. LUPAŞ, farm AL. MATEI (Piteşti). prof. GH. NICULESCU, farm. D. OŢELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ŞTEFĂNESCU, conf. N. ŢUCHEL.

6

IUNIE 1968

ÎN ATENȚIA AUTORILOR:

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, sectorul VII, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:

— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:

— numele autorului;
— inițialele prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:

a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională;
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
str. Progresului nr. 8 Sectorul VII, București

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂŢII DE FARMACIE

Redacţia : Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 6 IUNIE 1968

Aspecte ale toxicităţii substanţelor macromoleculare folosite în practica farmaceutică

V. GALEA, N. PREDA

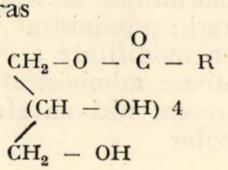
Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie,
Facultatea de farmacie, Cluj

În practica farmaceutică, prepararea formelor medicamentoase face apel şi utilizează o gamă întreagă de adjuvanţi care ridică calitatea medicamentului, înlătură incompatibilităţile şi permit obţinerea unei dispersiuni fine, stabile şi omogene. Dintre produsele respective fac parte şi substanţele macromoleculare cu acţiune de suprafaţă, care înlătură neajunsul formelor condiţionate în tablete, dificile pentru copii, în special pentru vîrsta primară a copilăriei (2). Prepararea siropurilor şi emulsiilor cu substanţele tensioactive mai prezintă şi avantajul de a favoriza absorbţia medicamentului, asigurînd un bun efect terapeutic. Avantajele semnalate sînt însă însoţite şi de efecte secundare nocive, care măresc interesul pentru cunoaşterea mai temeinică a acţiunii. În această privinţă, recomandările sînt destul de precise, mai ales în ceea ce priveşte medicaţia copiilor.

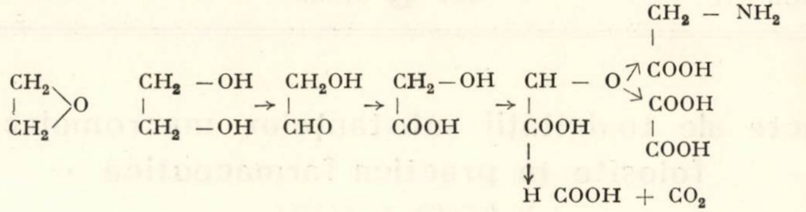
În prezent se întrebuinţează multe substanţe, sub denumirea de : Tween-uri, Span-uri, Arlacel-uri, Carbowax-uri, Mirj-uri, Stasofty Poem (2, 9, 10, 17), polimeri cu toxicitate relativ mică, ridicînd în acelaşi timp aspecte ale unor produse de metabolizare, cum ar fi de exemplu polioxietilenele.

În cele ce urmează vom căuta să prezentăm unele date ale toxicităţii acestor substanţe prin prisma recomandărilor făcute de către F.A.O./O.M.S. cu privire la utilizarea lor în produsele din consumul public. Între acestea, fără îndoială că cele mai interesante sînt combinaţiile sorbitei (sorbitanii) (4, 9, 10, 17).

Derivaţii sorbitanului. În această categorie de substanţe sînt cuprinse Span-urile şi Tween-urile, produşi care se obţin de la sorbitolul anhidrificat şi apoi esterificat cu acizii graşi, ducînd la obţinerea monocondensatului denumit Span ; prin polioxietilare la grupele — OH se obţin Tween-uri. Dependent de radicalul gras



au fost preparate tipuri de Span-uri (20, 40, 60 sau 80), produşi de consistenţă uleioasă sau ceroasă, solubili în solvenţi organici, datorită predominanţei în moleculă a grupărilor lipofile, spre deosebire de Tween-uri, în care predomină grupele hidrofile. În funcţie de catena radicalului acidului gras şi lungimea catenei de polioxietilenă întîlnim diferite tipuri de Tween-uri (20, 40, 60, 65, 80, 85). Forma oxidului de etilen prezintă un interes toxicologic mai mare, datorită faptului că unele substanţe epoxidice fac parte din grupa substanţelor mutagene, iar pe de altă parte se poate metaboliza în glicol şi apoi cu toată gama de transformări ale acestuia (glioxal, acid oxalic, cu toxicitate pronunţată) :



Tween-urile sînt lichide uleioase de culoare galbenă, solubile în apă şi în uleiuri. Derivaţii polietilenoxizi formaţi prin condensarea oxidului de etilen (— OC_2H_4)x — OH cu alcooli, alchilfenol, crezoli, acizi graşi, amide, amine, mercaptani etc. sînt substanţe care mai reclamă investigaţii toxicologice. În comerţ, aceste substanţe sînt cunoscute sub denumirea de Carbowax-uri, Emkapol, Poliglicoli, iar starea lor de agregare depinde de gradul de polimerizare (M : 1 500, 1 540, 4 000, 4 500, 6 000). Un aspect asemănător prezintă şi stearatul de polioxietilen (esterul parţial al acidului stearic şi al unui amestec de polioxietilen diol)

[HO – (CH_2 CH_2 O–) n H

Poliol liber

R–COO–(CH_2 CH_2 O–)n OC–R — Diester

RCOO – (CH_2 CH_2 O)n H — Monoester

Produsul are indicele de aciditate 2, iar indicele de saponificare 87—97. Aplicaţiile la prepararea emulsiilor farmaceutice şi în alimentaţia publică, la menţinerea prospeţimii produselor de panificaţie, sînt favorabile ; adăugat la prelucrarea pîinii dă un produs care îşi păstrează prospeţimea.

Deoarece sorbitanii au tendinţa de a ocupa un loc mai important în cosmetică, alimentaţie şi medicaţie, s-au iniţiat cercetări toxicologice corespunzătoare. Toxicitatea acută (oral) este extrem de slabă ; studiile pe şobolani cu un regim alimentar care conţine 25% arată că 60% din fracţiunea stearică, stearatul de polioxietilen, este absorbită, iar atunci cînd în raţie se află 0,7 g substanţă pe zi, această fracţiune este complet excretată în 24—32 de ore, fără să se observe cumularea ei în organism. Coeficientul de digestibilitate a fracţiunii acizilor graşi, determinat la şobolani, este de 80%.

Experienţele pe termen scurt pe şobolani (59—70 de zile) cu un regim alimentar care conţine cu 25% steart de polioxietilen nu au arătat tulburări gastrointestinale şi nici mortalitate crescută faţă de martor. S-au făcut observaţii şi pe om, la voluntari ; administrat la 12 oameni, în concentraţie de 1% nu s-a observat nici o modificare a evacuării gastrice şi a motilităţii intestinale ; aceeaşi cantitate administrată la 10 bolnavi de hepatită, timp de 60 de zile, nu a provocat nici un efect nociv decelabil sau o influenţă negativă asupra bolnavilor.

Din studiile pe termen lung făcute de Oser, în 1957 (12, 13) pe şobolani cu regim alimentar ce conţinea 5—20% substanţă emulsionantă nu s-au observat modificări semnificative. Se menţionează însă că ar fi mărită frecvenţa tumorilor vezicii şi, de asemenea, că sînt mai frecvenţi calculii renali. Frazer (1) are rezerve în ceea ce priveşte utilizarea lor în concentraţie mai mare la 10% ; de aceeaşi părere este şi Truhaut (17).

Comitetul mixt F.A.O./O.M.S., reunit în 1962 (4), constată că : administrat 5% în regimul alimentar la şobolani, ceea ce revine la 2 500 mg/kilocorp, nu produce nici un efect şi recomandă pentru om, fără rezerve, pînă la 25 mg/kilocorp (1, 4). În plus, se preconizează rezerve în ceea ce priveşte posibilitatea de favorizare a absorbţiei selective a unor substanţe nelipsite de nocivitate.

Între produşii mai binecunoscuţi în toxicologie şi cu aplicaţii farmaceutice menţionăm mai ales următorii :

Monolaureat de polioxietilen 20 sorbitan (Tween 20) ; un amestec de esteri parţiali şi acid lauric cu sorbitol şi anhidrida lui, condensată cu oxid de etilen, şi folosit ca emulgator în formele farmaceutice şi emulsivant şi dispersant al condimentelor în produsele alimentare.

Monooleat de polioxietilen 20 sorbitant (Tween 80) ; un amestec de esteri parţiali ai acidului oleic cu sorbitolul şi anhidrida lui, condensat cu oxidul de etilen. Este aplicat ca emulsifiant şi dispersant, împiedică cristalizarea cu amestecuri de condimente şi în preparatele de vitamine.

Monopalmitatul de polioxietilen 20 sorbitan (Tween 40) ; este un amestec de esteri parţiali ai acidului palmitic cu sorbitolul şi anhidrida lui, condensat cu oxidul de etilen şi folosit ca emulsivant.

Alţi doi esteri, sub denumirea de Tween 60 şi Tween 65 (monostearat de polioxietilen 20 sorbitan şi tristearat de polioxietilen 20 sorbitan) sînt folosiţi ca emulsifianţi în tehnica farmaceutică, iar în alimentaţie ca emulsifianţi şi dispersanţi, precum şi ca modificator de cristalizare ; Tween-ul 65 este utilizat numai ca emulsifiant şi dispersant.

Este de asemenea interesant de semnalat aprecierile făcute de Oser, încă în 1957, care stabileşte coeficientul de digestibilitate al fracţiunilor acizilor graşi ai monooleatului, monostearatului şi tristearatului de polioxietilen 20 sorbitan, ca fiind de 100, 98 şi 84%, dacă sînt administrate 10% în regimul alimentar. Studiile cu monostearat de polioxietilen 20 sorbitan, marcat cu C^{14}, la şobolani, arată că 6—10% din metabolit se elimină prin urină, 2—7 % se elimină pe cale respiratorie, iar restul prin fecale.

Experienţele efectuate de către Wick (18) cu monooleat de polioxietilen 20 sorbitan, pe 6 persoane voluntare, au arătat că 3,9—5,8% din fracţiunea polioxietilenică se regăseşte în urină şi 90,4—98,3% în fecale. Toxicitatea acută a acestor derivaţi la şoareci, şobolani şi hamsteri, în administrarea pe cale orală, este foarte scăzută. În schimb, în administrarea intravenoasă, la şoareci, a monolaureatului de polioxietilen 20 sorbitan s-a obţinut DL_{50} de 3,75 mg/kilocorp. Chusid (3) aminteşte că, administrînd din greşeală pe cale bucală unui copil doza de 19,2 g/kilocorp, a avut drept consecinţă o purgaţie serioasă.

Din experienţele efectuate pe termen scurt s-a putut constata că aceşti produşi, prin administrare în regimul alimentar, într-o concentraţie de peste 10%, produc tulburări gastrointestinale cu diminuarea apetitului şi întîrzierea reproducerii. Experienţele făcute de Poling (14) şi colab., prin administrare la hamsteri a unei concentraţii de 10%, în alimente, timp de 39 de săptămîni, arată că monolaureatul de polioxietilen 20 sorbitan

(Tween 20) produce alterații semnificative ale tuturor organelor, în același timp, mărește și mortalitatea, precum și frecvența diareelor cronice.

Experiențele pe termen lung făcute cu monostearat de polioxietilen 20 sorbitan, prin administrare în alimentație, în concentrație de 10%, provoacă diaree și o hipertrofie a cecului precum și o alterare lipidică ușoară la nivelul ficatului (Fitzhugh, 1960) (6). Oser (11, 12, 13), studiind pe șobolani monostearatul de polioxietilen sorbitan și tristearatul (respectiv Tween 60 și Tween 65), prin administrare în alimente, în concentrație de 5—20%, constată că la concentrații mai mari de 5% sînt afectate fertilitatea, gestația, vitalitatea descendenților, în special a celor mici. Shubik și Porta (16), în lucrări mai recente, au arătat că monostearatul de polioxietilen sorbitan (Tween 60), care a fost propus în recomandările F.A.O. din 1958, să fie folosit ca agent emulsivant în patiserie, industria ciocolatei și panificație, cu scopul de a menține prospețimea ; în urma unor îndelungate experiențe, el a provocat la șoareci papiloame și un mic număr de cancere, după badijonări repetate și administrări subcutanate. Lusky și Nelson au obținut, la șobolani, limfosarcoame intraabdominale prin administrări repetate, iar Setala și colab. (15) precum și Holsty, susțin teoria asupra agenților promotori, cînd la animalele tratate cu o doză de substanță cancerigenă și tratate în continuare cu Tween-uri și Span-uri obține apariția de tumori maligne (substanțe favorizante).

Cu rezerva pe care o are și Truhaut (17), F.A.O. (9) recomandă folosirea acestor substanțe amintite mai sus în concentrație care *să nu depășească 25 mg/kilocorp și să se facă în continuare cercetări în legătură cu acțiunea favorizantă, pentru substanțele cu potențial cancerigen.*

În legătură cu toxicitatea Tween-urilor și influența favorizantă pentru absorbție a substanțelor toxice, încercările noastre pe șobolani au arătat că : Tween-ul 60, administrat în concentrație de 5% în dietă, produce diaree, scade greutatea corporală, în aceleași condiții, administrat alături de nitrozodimetil-anilină, absorbția se face mai repede, cu apariția pronunțată a iritației renale (7).

Din sumara prezentare a faptelor în legătură cu aplicarea substanțelor tensioactive în scopuri farmaceutice și alimentare rezultă preocupări importante de toxicologie și histopatologie. Cercetări mai temeinice, pe termen scurt și pe termen lung, arată că unele dintre acestea nu sînt lipsite de acțiuni nocive la animalele de experiență, cu toate că toxicitatea acestora pe cale orală este redusă.

Avîndu-se în vedere, apoi, că unele substanțe tensioactive au o oarecare influență asupra dezvoltării animalelor de experiență și produc diaree cronică, se ridică problema acțiunii secundare la administrarea medicamentelor pentru copii, mai ales în prima copilărie (vîrsta de la 0 la 4 ani). Este de preferat să *nu se depășească doza recomandată de F.A.O. de 25 mg/kilocorp*, iar administrarea să nu fie de lungă durată (7, 8). De asemenea se recomandă evitarea acelor substanțe pentru care cercetările sînt încă îndoielnice sau se pun unele semne de întrebare.

BIBLIOGRAFIE

1. D'AMBROSIO A. — *Arch. Med. mutual.*, vol. 38, p. 104—120 (1965).
2. BAN G. — Recenti acquisizioni nel campo degli agenti tensioattivi e nella preparazione di sospensioni, emulsioni e solubilizzazioni. Boll. Chim. Farm., 102—103, 1962, p. 486—527.

3. CHUSID E., DIAMONS J. — *J. Pediat.*, 1955, nr. 46, p. 222.
4. Comité mixte F.A.O./O.M.S. d'experts des Additifs alimentaires (1962) — *Réunion de la F.A.O. sur la nutrition*, 1962, nr. 31, *O.M.S. Sér. Rapp. techn.*, 1962, p. 228.
5. FITZHUGH O. G., BOURKE A. R., HELSON A. R., FRAW LEY I. P. — *Toxicol. appl. Pharmac.*, 1959, nr. 1, p. 315—331.
6. FITZHUGH O. G., SCHOUBOE P. J., NELSON A. R. — *Toxicol. appl. Pharmac.*, 1960, nr. 2, p. 59—67.
7. GALEA V., PREDA N. — Contribuţii asupra metodei experimentale în toxicologie (sub tipar).
8. GALEA V., PREDA N. — Evaluarea toxicităţii carcinogene a substanţelor străine din alimente (spre publicare).
9. * * * — O.M.S. *Sér. Rapp. techn.*, (Geneva), 1964, 281, Normes d'identité et de purité pour les additifs, alimentaires et évaluation toxicologique ; emulsifiants, stabilisants, décolorants et maturants.
10. * * * — O.M.S. *Sér. Rapp. techn.*, Geneva, 1966, 339. Neuvième rapport du Comité mixte F.A.O./O.M.S. d'experts des additifs alimentaires.
11. OSER B. L., OSER M. — *J. Nutr.*, 1956, nr. 60, p. 367—390, 489—504.
12. OSER B. L., OSER M. — *J. Nutr.*, 1957, nr. 61, p. 149—166, 235—252.
13. OSER B. L., OSER M. — *Food. Research.*, 1957, nr. 22, p. 273.
14. POLING C. E., EAGLE E., RICEE E. — *Food. Research.*, 1956, nr. 21, p. 337
15. SETALA K., HOLSTY P., LUNDBOM S. — *Acta Un. intern. c. Cancrum*, 1957, nr. 13, p. 280—289.
16. SHUBIK P., DELLA PORTA G., SPENCER K. — *Acta Un. intern. c. Cancrum*, 1959, nr. 15, p. 232.
17. TRUHAUT R. — *L'alimentation et la vie*, 1962, vol. 50, nr. 4—5—6, p. 77—185.
18. WICK A. N., JOSEPH L. — *Food. Research*, 1956, nr. 21, p. 250.

Articol intrat în redacţie la 26.II.1968.

Indicele de clasificare : 615.9 : 615—012

REFERAT

PUNCTE DE VEDERE FIZICO-CHIMICE ŞI FARMACOLOGICE PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR TENSIOACTIVI ÎN TEHNICA FARMACEUTICĂ, **W. Süss**, Pharm. Z. Halle, 1967, nr. 10, p. 669.

Autorul prezintă cîteva noţiuni, cum sînt tensiunea superficială, tensiunea interfacială, substanţe tensioactive (care scad tensiunea superficială), detergenţi, surfactanţi, substanţe anionactive, cationactive, neionogene, hidrofile, lipofile etc.

În continuare sînt discutate cîteva aplicaţii ale tensioactivilor în tehnica farmaceutică.

Solubilizarea cu ajutorul coloizilor. Substanţele tensioactive capabile de a forma agregate micelare pot microdispersa în apă substanţe hidrofile prin adsorbţie pe porţiunile hidrofile ale moleculelor tensioactivului orientate către exteriorul micelei ; substanţe lipofile prin solubilizare în nucleul lipofil al micelei, constituit din porţiunile lipofile ale moleculelor tensioactivului şi substanţe amfifile prin fixarea acestora în stratul palisadic al micelei. Solubilizarea are loc numai la o anumită concentraţie a tensioactivului, denumită concentraţie critică micelară.

Emulsionarea. Rolul tensioactivilor în formarea emulsiilor este explicat dependent de natura emulgatorului (respectiv de balanţa lipofil-hidrofilă), în sensul posibilităţii selecţionării emulgatorilor a/u şi u/a.

Suspendarea. Dependent de natura substanţei de suspendat se recomandă folosirea agenţilor tensioactivi, cu rolul de umectanţi (respectiv de a scădea tensiunea superficială solid-lichid) sau de a forma filme pe suprafaţa particulelor pentru a împiedica creşterea cristalelor.

Hidrofilizarea pulberilor supuse comprimării. Pulberile lipofile au tendinţa de a fixa aer pe suprafaţa cristalelor, conducînd la comprimate elastice care în acelaşi timp au şi o dezagregare defectuoasă. Adăugarea de tensioactivi poate elimina aceste neajunsuri hidrofilizînd pulberile lipofile.

Stabilizarea substanţelor active cu ajutorul tensioactivilor. Prin solubilizarea unor substanţe lipofile în apă cu ajutorul tensioactivilor se ridică problema degradărilor hidrolitice (care în soluţii uleioase nu au loc). Datele din literatură privind stabilitatea vitaminei A solubilizată sînt controversate. Se pare că tensioactivii neionogeni nu oferă protecţie moleculelor înglobate în micele şi că tensioactivii ionogeni pot în anumite condiţii de pH să protejeze (prin porţiunea polară a moleculei) substanţele solubilizate faţă de hidroliză.

Rolul tensioactivilor în cedarea, resorbţia şi acţiunea medicamentelor. Un prim efect discutat este influenţa care o exercită tensioactivii asupra acţiunii medicamentelor, citîndu-se cazul micşorării activităţii antimicrobiene a conservanţilor şi dependenţei acestui fenomen de mărimea moleculei conservantului. Cedarea medicamentelor este influenţată de la caz la caz dependent de natura substanţei medicamentoase şi a excipientului, iar resorbţia în unele cazuri este influenţată favorabil de prezenţa tensioactivilor (cînd s-a realizat o microdispersie), alteori, dimpotrivă, este influenţată negativ (cînd se influenţează repartiţia medicamentului între faza apoasă şi faza micelară). Sub concentraţia critică, micelară, resorbţia nu este influenţată.

Toxicitatea tensioactivilor. Tensioactivii neionogeni sînt în general bine toleraţi extern, cei anionactivi devin iritanţi în concentraţii peste 5%, iar cei cationactivi peste 1%. Toxicitatea orală este pentru cationactivi DL_{50} = 0,05—0,5 g/kilocorp, pentru anionactivi DL_{50} = 2—8 g/kilocorp, iar pentru neionogeni DL_{50} = 5—50 g/kilocorp.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 6, anul 1968

Contribuţii la studiul dozării Clofedianolului

I. GRECU, SILVIA BARBU

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie anorganică,
a Facultăţii de farmacie, Cluj

Chlophedianolum hydrochloricum sau clorhidratul de o-clor-fenil-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-(1), cunoscut şi sub denumirea de Antitusin, Calmotusin, Detigon, U 10, este o pulbere cristalină, incoloră, cu gust amar, p.t. 190—191° (2, 3).

Din punct de vedere farmacodinamic are o acţiune sedativă asupra centrului tusei, cu o activitate egală cu aceea a codeinei, fără a produce fenomene secundare neplăcute (5). Este bine tolerat de mucoase, avînd şi o acţiune anestezică de suprafaţă. În ţară se sintetizează de către Fabrica „Terapia", Cluj, şi este folosit în terapeutică sub denumirea de Calmotusin (Antitusin), în flacoane de 10 ml, soluţie, care conţine 50 mg/ml clorhidrat de o-clorfenil-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-(1), în tratamentul tusei de diverse etiologii, în special a tusei uscate iritative.

Norma internă a fabricii producătoare determină atît o-clorfenil-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-(1), cît şi clorhidratul respectiv prin titrare în mediu neapos. (6).

W. Paulus, U. Janitzki şi W. Hoch (4) folosesc reactivul Dragendorff pentru identificarea cromatografică pe hîrtie, din urină a 15 substanţe azotate medicamentoase cu acţiune narcotică, analgezică, antitusivă, printre care şi Detigonul.

În prezenta lucrare descriem o metodă complexonometrică şi una fotocolorimetrică de determinare a clorhidratului de o-clorfenil-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-(1) ca atare sau din produsul farmaceutic românesc Calmotusin (Antitusin).

Metoda complexonometrică pe care o propunem se bazează pe formarea tetraiodobismutatului clofedianolului la tratarea clorhidratului de o-clorfenil-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-(1) dizolvat în apă, cu un exces de soluţie de tetraiodobismutat de potasiu 0,05 m (reactiv Dragendorff) şi dozarea excesului de Bi (XII), cu o soluţie de complexon III 0,05 m, în prezenţa xilenol-oranjului, ca indicator.

Metoda fotocolorimetrică se bazează pe fotometrarea la 620 μm a tetratiocianatocobaltiatul (II) de clorfedianol dizolvat în cloroform.

MODUL DE LUCRU LA DETERMINAREA COMPLEXONOMETRICĂ CU REACTIV DRAGENDORFF

O cantitate exact cîntărită de clorhidrat de o-clorfenil-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-(1) (0,10—0,20 g) se dizolvă într-un balon cotat de 100 ml, în circa 10—15 ml apă distilată, în prezența a 1 ml acid acetic concentrat. Se adaugă un exces cunoscut (50 ml) de soluție reactiv Dragendorff, se completează la semn cu apă distilată, se agită și se lasă în repaus 1/2—1 oră. Se filtrează soluția din balonul cotat într-o biuretă uscată, aruncînd primii 15 ml filtrat ; următorii 25 ml se aduc într-un flacon de titrare, se adaugă 0,20 g acid ascorbic, se aduce totul la pH aproximativ 5—6 cu ajutorul unei soluții-tampon de acid acetic-acetat de sodiu și se titrează excesul de Bi (III) cu complexon III 0,05 m, în prezența xilenoloranjului ca indicator.

1 ml complexon III 0,05 m corespunde la 0,016 313 g clorhidrat de clofedianol.

Tabelul I

Numărul determinărilor	Calmotusin cîntărit	Calmotusin găsit g	Calmotusin găsit %	Eroare față de X	Rezultatul calculului statistic
1	0,112 75	0,112 70	99,95	+0,16	$\bar{X}$ = 99,79
2	0,112 90	0,112 72	99,84	+0,05	$S_{\bar{x}}$ = 0,0648
3	0,122 80	0,121 78	99,16	−0,63	S = 0,2159
4	0,143 12	0,142 87	99,82	+0,03	α = 0,95
5	0,154 05	0,154 00	99,96	+0,17	t_α = 2,20
6	0,161 05	0,160 87	99,89	+0,10	A = 99,79
7	0,163 68	0,163 21	99,71	−0,08	± 0,1426
8	0,173 85	0,173 51	99,80	+0,01	
9	0,184 32	0,184 00	99,82	+0,03	
10	0,205 70	0,205 59	99,94	+0,15	
11	0,203 35	0,203 28	99,06	+0,17	
12	0,215 80	0,214 95	99,60	−0,19	

Tabelul II

Numărul determinărilor	Cantitatea luată în lucru: Soluție (ml)	Cantitatea luată în lucru: Substanță activă (g)	Substanță activă găsită	Eroare relativă (%)
1	2	0,100	0,097 8	−2,2
2	2,5	0,125	0,123 5	−1,2
3	3	0,150	0,145 0	−3,3
4	3,5	0,175	0,173 5	−0,8
5	4	0,200	0,198 0	−1

În cazul determinării substanței active din produsul farmaceutic (Calmotusin, Antitusin) se lucrează în același mod, măsurînd exact cantități variabile (1,0—5,0 ml) de soluție Calmotusin. Cîteva din rezultatele obținute sînt trecute în tabelele I și II.

MODUL DE LUCRU LA DETERMINAREA FOTOCOLORIMETRICĂ

Se prepară o soluţie-etalon de clorhidrat de o-clorfenil-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-(1) într-un balon cotat de 50 ml.

Întocmirea curbei etalon se face în felul următor : în 8 pîlnii de separare se măsoară, cu ajutorul unei biurete, 0,5—4 ml soluţie-etalon ; se tratează cu 2 ml soluţie de tetratiocianatocobaltat (II) de potasiu (12,5 g $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ şi 50 g KSCN în 50 ml apă distilată şi cu 20 ml cloroform măsurat cu o biuretă. Se agită 5—10 minute şi se lasă în repaus, pentru separarea stratului cloroformic colorat, care se fotometrează. Citirea extincţiilor s-a efectuat la un fotocolorimetru Speckol la 620 μm, folosind cuva de 1 ml, iar ca martor, cloroform pur.

Valorile extincţiilor obţinute sînt reprezentate în fig. 1.

Variaţia extincţiei în funcţie de filtru este dată în fig. 2, iar variaţia culorii, în funcţie de timp, în fig. 3.

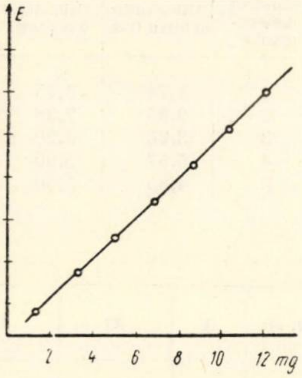


Fig. 1.

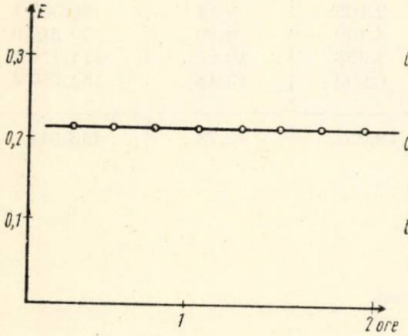


Fig. 2.

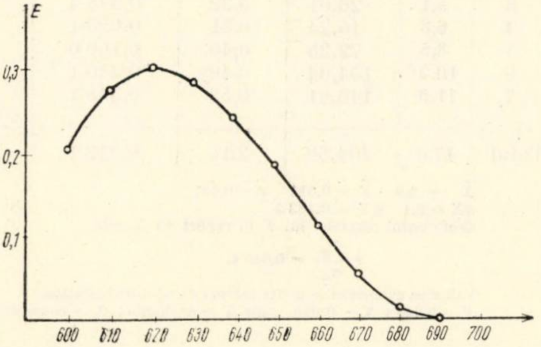


Fig. 3.

MODUL DE LUCRU PENTRU PRODUSUL CALMOTUSIN

Într-un balon cotat de 100 ml se măsoară o anumită cantitate de Calmotusin (1—6 ml) şi se aduce la semn cu apă distilată. Din soluţia astfel obţinută se măsoară cantităţi al căror conţinut în substanţă activă să fie de acelaşi ordin de mărime ca cele folosite în trasarea curbei-etalon, care se tratează şi fotometrează în condiţiile descrise la stabilirea curbei-etalon ; cantitatea de substanţă activă existentă în proba analizată se determină cu ajutorul curbei-etalon. Cîteva dintre rezultatele obţinute la determinarea clorhidratului de o-clorfenil-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-(1) ca atare sau din produsul farmaceutic românesc (Calmotusin, Antitusin) sînt trecute în tabelele III şi IV.

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a făcut folosind metoda regresiei, iar datele obţinute sînt trecute în tabelul V. Valoarea lui r, care este aproximativ egal cu 1, ne arată că rezultatele obţinute prin această metodă sînt reproductibile, iar eroarea este neglijabilă.

Tabelul III

Numărul determinărilor	Calmotusin în lucru (mg)	Calmotusin găsit (mg)	Eroare relativă
1	1,74	1,75	+0,57
2	2,35	2,38	+1,28
3	3,26	3,20	−1,83
4	5,57	5,60	−1,25
5	4,85	5,00	+3,09

Tabelul IV

Numărul determinărilor	Cantitatea luată în lucru		Substanţă activă găsită	Eroare relativă
	Soluţie (ml)	Substanţă activă (mg)		
1	0,1	5	4,92	−1,6
2	0,05	2,5	2,45	−2
3	0,15	7,5	7,65	+2
4	0,1	5	5,14	+2,8
5	0,2	10	9,88	−1,2

Tabelul V

Nr. crt.	X	X^2	Y	Y^2	$X.Y$	$X+Y$	$(X+Y)^2$
1	1,7	2,89	0,05	0,002 5	0,085	1,75	3,062 5
2	3,4	11,56	0,13	0,016 9	0,422	3,53	12,460 9
3	5,1	26,01	0,22	0,048 4	1,122	5,32	28,302 4
4	6,8	46,24	0,31	0,096 1	2,108	7,11	50,552 1
5	8,5	72,25	0,40	0,160 0	3,400	8,90	79,210 0
6	10,2	104,04	0,49	0,240 1	4,998	10,69	114,276 1
7	11,9	140,61	0,58	0,348 1	6,902	12,48	155,750 4
Total	47,6	404,60	2,18	0,912 1	19,057	49,78	443,144

$\overline{X} = 6,8 \quad \overline{Y} = 0,311 \quad r = 0,991$

$\sigma X = 3,4 \quad \sigma Y = 0,183\,3$

Coeficientul regresiei lui Y în raport cu X este

$$r \frac{\sigma_y}{\sigma_x} = 0,049\,4.$$

Valoarea extincţiei se poate calcula cu ajutorul ecuaţiei

$Y = 0,049\,4\,X - 0,025$, unde Y = extincţia; X = concentraţia.

CONCLUZII

Se descrie o nouă metodă complexonometrică indirectă şi fotocolorimetrică de determinare a clorhidratului de o-clorfenil-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-(1) ca atare sau din produsul farmaceutic Calmotusin, Antitusin, bazată pe formarea tetraiodobismutatului (III), respectiv a tetratiocianatocobaltatului (II) de clofedianol. Metodele descrise sînt uşor de executat, suficient de exacte şi folosesc reactivi accesibili.

BIBLIOGRAFIE

1. BATUNER L. M., POZIN M. E. — Metode matematice în tehnică, Ed. tehnică, Bucureşti, 1956, p. 486.
2. CIORĂNESCU E. — Medicamente de sinteză, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1966, p. 136.
3. GRECU I., ENESCU L. — Ghidul farmacistului practician, Ed. medicală, Bucureşti, 1967, p. 62, 194.
4. PAULUS W., JANITZKI U., HOCH W. — *Ärztl. Forsch.*, 1967, nr. 11, p. 1 086.
5. * * * — Produse farmaceutice româneşti, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.

Articol intrat în redacţie la 10.II.1968.

Indicele de clasificare : 615.721.1 Clofedianol.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 6, anul 1968

Date privind supozitoarele cu salicilamidă*

V. CIOCĂNELEA, I. BAN, GH. SUCIU, L. MUNTEANU,
LAURENŢIA PASTOR, LETIŢIA MARCU

Lucrare efectuată la Catedra de tehnologia formelor farmaceutice,
Facultatea de farmacie, Cluj

Unele dintre lucrările noastre anterioare — date fiind avantajele mereu mai utilizate ale administrării medicamentelor pe cale rectală — au avut ca obiect condiţionarea în supozitoare a unor antibiotice şi derivaţi ai acidului salicilic. În ultimele două dintre acestea (1, 2) am experimentat comparativ şase baze pentru supozitoare, în scopul aprecierii celui mai indicat excipient pentru supozitoarele cu eritromicină şi calmopirină. În continuarea acestor preocupări, am considerat util să studiem prelucrarea în supozitoare — cu aceiaşi excipienţi — a unor substanţe active des prescrise în diferite forme farmaceutice, mai puţin însă sub formă de supozitoare sau chiar de loc, şi anume fenobarbitalul, romerganul şi salicilamida. Lucrarea de faţă are în vedere numai supozitoarele cu salicilamidă.

Salicilamida, deşi sintetizată de mai bine de o sută de ani, a atras atenţia mai recent ; ea este considerată ca un medicament care poate înlocui aspirina în toate utilizările sale, avînd acţiuni similare acesteia (3), pe lîngă avantajul de a fi mai bine suportată de persoanele alergice la acidul acetilsalicilic sau la salicilatul de sodiu (4). De asemenea, salicilamida este propusă — din punct de vedere tehnic — să înlocuiască aspirina în cazurile în care aceasta creează incompatibilităţi în formele farmaceutice solide (5).

Asupra utilizării salicilamidei pe cale rectală, în supozitoare, nu am găsit date în literatura cercetată.

Avînd în vedere consideraţiile mai sus expuse, în lucrarea de faţă, ne-am propus să urmărim comportarea şi conservarea salicilamidei încorporată în excipienţii de mai jos şi prelucrată în supozitoare, precum şi unele date privind cedarea *in vitro* şi *in vivo* a acestui medicament din supozitoare.

* Comunicate la A VII-a Sesiune ştiinţifică a cadrelor didactice, I.M.F., Cluj, 15—16.XII.1967.

Bazele utilizate pentru prepararea supozitoarelor au fost următoarele :

1. Unt de cacao.
2. Unt de cacao + colesterol 2 %.
3. Emulgin AP.
4. Unt de cacao 75% + emulgin AP 25%.
5. Unt de cacao 94% + stearină 3% + ceară 3%.
6. Carbowax 1 600 70% + Carbowax 6 000 30%.

Cu ajutorul excipienților de mai sus s-au preparat supozitoare cu un conținut de 0,50 g salicilamidă/supozitor. Încorporarea substanței active s-a realizat prin suspendare. Metoda de preparare a supozitoarelor a fost prin topire-turnare, în cazul excipienților 2—6, și prin presare-malaxare, pentru cele preparate cu unt de cacao.

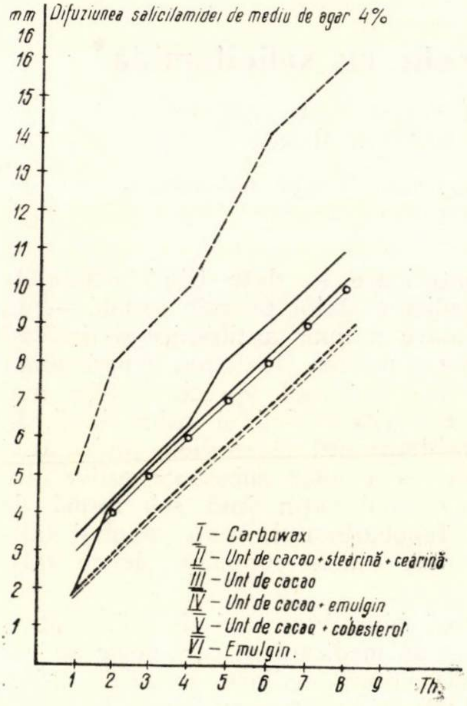


Fig. 1.

Urmărirea conservării în timp a supozitoarelor s-a efectuat prin determinarea cantitativă a principiilor activi la anumite intervale de timp de la preparare. Metoda de dozare s-a efectuat bromatometric după F.R. VIII (6). Prealabil dozării s-a practicat o extracție a substanței active din excipienți, cu apă alcalinizată cu soluție de hidroxid de sodiu 0.10 n. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul I.

Din analiza acestor date se poate constata o bună conservare a substanței active în toți cei șase excipienți folosiți, pentru o perioadă de timp de 9 luni. Nu se pot observa diferențe în conținutul în substanță activă al supozitoarelor preparate. care să ne indice o alterare a acesteia.

Controlul cedării *in vitro* s-a realizat prin aplicarea metodei lui A. Del Pozo (7), de difuziune în agar a culorii obținute între salicilamidă și clorură ferică, cu care s-a impregnat gelul de agar. După intervale de timp stabilite se notează (în mm) difuziunea culorii în masa de agar.

Rezultatele obținute sînt consemnate în tabelul II și graficul din fig. 1.

Luînd în considerare datele de mai sus se poate stabili ordinea de cedare a salicilamidei, funcție de excipienți, astfel :

1. Carbowax.
2. Unt de cacao cu stearină și ceară.
3. Unt de cacao.
   Unt de cacao și emulgin.
   Unt de cacao cu colesterol.
4. Emulgin.

Tabelul I

Salicilamida

Excipient	Conservarea în timp după									
	7 zile	14 zile	21 zile	1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	6 luni	9 luni	12 luni
1	0,501	0,499	0,504	0,498	0,484	0,503	0,498	0,506	0,499	
2	0,514	0,501	0,514	0,464	0,452	0,533	0,462	0,493	0,501	
3	0,524	0,499	0,491	0,464	0,514	0,546	0,533	0,4981	0,5014	
4	0,496	0,502	0,481	0,501	0,518	0,525	0,503	0,469	0,487	
5	0,480	0,502	0,501	0,499	0,503	0,497	0,508	0,493	0,501	
6	0,498	0,502	0,506	0,506	0,494	0,513	0,499	0,4996	0,497	

Tabelul II

Difuziunea salicilamidei

Din supozitoare pe mediu de agar 4% cu 0,10% cu Cl_2 Fe

Nr. crt.	Denumirea excipientului	Timpul							
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
1.	Unt de cacao	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm	7 mm	8 mm	9 mm	10 mm
2.	Emulgin	2 mm	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm	7 mm	8 mm	9 mm
3.	Unt de cacao + emulgen	2 mm	4 mm	5 mm	6 mm	7 mm	8 mm	9 mm	10 mm
4.	Unt de cacao + colesterol	2 mm	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm	8 mm	9 mm	10 mm
5.	Unt de cacao + stearină + ceară	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm	8 mm	9 mm	10 mm	11 mm
6.	Carbowax	5 mm	8 mm	9 mm	10 mm	12 mm	14 mm	15 mm	16 mm

Trebuie să remarcăm că modelul de cercetare a cedării substanţei din excipienţi *in vitro* nu poate reproduce condiţiile fiziologice existente la nivelul rectului şi, prin urmare, rezultatele nu se pot substitui sau suprapune datelor obţinute prin experiment *in vivo.* Datele obţinute *in vitro* le putem considera numai orientative.

Controlul *in vivo* al cedării salicilamidei din supozitoare s-a efectuat după protocolul lui J. Buchi — P. Oesch, aplicat la derivaţi ai acidului salicilic, şi anume s-a determinat timpul minim de la administrarea de supozitoare cu 1 g salicilamidă la persoane adulte, după care s-a putut depista în urină prezenţa acestei substanţe prin colorare slab violetă cu o soluţie de clorură ferică (8). Rezultatele acestui control sînt prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Controlul eliminării salicilamidei

Nr. crt.	Denumirea excipientului	Timpul de apariţie în urină în minute
1.	Unt de cacao	15
2.	Emulgin	15
3.	Unt de cacao + emulgin	20
4.	Unt de cacao + colesterol	20
5.	Unt de cacao + stearină + ceară	35
6.	Carbowax	35

Deşi salicilamida este greu solubilă în apă (1 : 700), resorbţia ei în organism la nivelul rectului, se face rapid şi — exprimată indirect prin viteza de eliminare — se înscrie între 15 şi 35 de minute de la administrare, în funcţie de excipient. Deşi este mai greu solubilă decît aspirina, salicilamida se resoarbe mai rapid decît aspirina şi chiar decît calmopirina.

Supozitoarele cu aspirină şi calmopirină, controlate de noi din acelaşi punct de vedere şi în aceleaşi condiţii, au arătat o viteză de eliminare cuprinsă între 35 şi 55 de minute de la administrarea supozitoarelor (1).

CONCLUZII

— În lucrarea prezentă s-a studiat condiţionarea în supozitoare a salicilamidei, utilizînd diferiţi excipienţi.

— S-a urmărit conservarea în timp a acestor supozitoare, obţinîndu-se date care atestă o bună conservare a principiilor activi după nouă luni de păstrare.

— S-a efectuat o cercetare a cedării *in vitro* a salicilamidei din supozitoare, în funcţie de excipienţi, şi s-a determinat viteza de resorbţie la persoane.

BIBLIOGRAFIE

1. CIOCĂNELEA V., BAN I., SUCIU GH., MUNTEANU L., PASTOR LAURENŢIA, MARCU LETIŢIA — *Farmacia (Buc.),* 1966, vol. XIV, nr. 8, p. 461.
2. BAN I., CIOCĂNELEA V., SUCIU GH., MUNTEANU L., PASTOR L., MARCU L., BERGNER E., BOGDAN S. — *Farmacia (Buc.),* 1967, vol. XV, nr. 2, p. 115.
3. CIORĂNESCU ECATERINA — Medicamente de sinteză, ed. II, Ed. tehnică, Bucureşti, 1966, p. 291.
4. GHEORGHIU P., STROESCU V. — Elemente de farmacologie aplicată, Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 146.
5. STANCIU N., MĂRĂŞOIU GH., CRUCEANU I. — Probleme de practică farmaceutică, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 377.
6. * * * — Farmacopeea Română, ed. a VIII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 524, p. 595.
7. DEL POZO A., CEMELI J. — *Galenica Acta,* 1953, nr. 6, p. 193 (citat de Munzel K., Buchi J., Schultz O. E.) — Galenisches Praktikum (Stuttgart), 1959, p. 680.
8. BUCHI J., OESCH P. — *Pharm. Acta Helv.,* 1945, nr. 20, p. 129, (citat de Gstirner F.), Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Stuttgart, 1960, p. 478.

Articol intrat în redacţie la 14.II.1968.

Indicele de clasificare: 615.752.31—014.181

FARMACIA
XVI, nr. 6, anul 1968

Separarea fluorului cu ajutorul schimbătorilor de ioni

I. POPA, ANGELA VOICU, GH. BORŞ, N. IOANID

Lucrare efectuată în Laboratorul de toxicologie,
Facultatea de farmacie, Bucureşti

Deoarece majoritatea metodelor de dozare a ionului fluor sînt supuse unor erori din cauza prezenţei de ioni interferenţi Ca^{2+}, SO_4^{2-}, PO_4^{3-}, Fe^{3+}, Al^{3+}, etc.), Willard şi Winter (1), au propus separarea lui prin distilare, sub formă de acid fluorosilicic. Întrucît operaţiile folosite de această metodă necesită o continuă supraveghere şi de durată, s-a căutat substituirea ei prin altele mai simple.

În ultimul timp s-au făcut încercări pentru înlăturarea ionilor interferenţi prin folosirea ioniţilor. S-au utilizat în acest scop răşini cationice şi anionice, însă lucrînd cu două coloane se măresc erorile datorite manipulărilor şi se prelungeşte durata de separare.

Lucrările apărute, pînă în prezent, sînt axate în special pe folosirea anioniţilor puternic bazici pentru adsorbţia ionului fluor, apoi eluarea lui. În acest scop s-au folosit răşinile : De Acidite FF (forma —OH) (2), Dowex 2X-8 (forma Cl^-) (3), Dowex 1 (forma —OH) (4), eluarea făcîndu-se cu soluţie tampon NH_4Cl—NH_4OH 0,05 M (2), acetat de beriliu (3), NaOH 0,5 N (4) sau NaOH 0,3 M (5).

În prezenta lucrare ne-am propus folosirea unei răşini schimbătoare de ioni pentru separarea fluorului de unele elemente interferente şi elaborarea unei metode fotometrice pentru dozarea unor cantităţi mici de ion F^-.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În experimentările noastre am folosit o serie de răşini schimbătoare de ioni, anume : Amberlite TRA 401, Amberlite IRA 410, Merck III, Dowex 1X-1, Dowex 2X-8, Wofatit L 150, obţinînd rezultate reproductibile cu schimbătorul de ioni Merck III (anionit puternic bazic). După spălarea răşinii cu apă (într-un pahar Berzelius), apoi cu NaOH/N şi din nou cu apă, pînă la reacţia neutră la fenol-ftaleină, este adusă în coloana de schimb ionic (fig. 1), avînd fixat în partea inferioară un dop de vată de sticlă. După sedimentarea anionitului, pentru ca nivelul acestuia să corespundă cu cel al tubului lateral recurbat de scurgere, se face fixarea cu un strat de vată de sticlă.

Reactivi necesari :

1. Soluție de acid clorhidric 1 N.

2. Soluție de hidroxid de sodiu 0,5 M.

3. Soluție tampon glicocol-HCl, cu pH = 2,92 (după Sörensen). Se amestecă 80 ml glicocol 0,1 M (glicocol 7,505 g + 5,85 g NaCl la litru) cu 20 ml HCl 0,1 M.

4. Indicator toriu-xilenoloranj. Se dizolvă 0,36 g azotat de toriu în 100 ml apă (soluție *A)* și separat 0,35 g xilenoloranj în 100 ml apă (soluție *B*). Pentru obținerea indicatorului, se amestecă cîte 20 ml din fiecare soluție și se diluează cu 40 ml apă distilată.

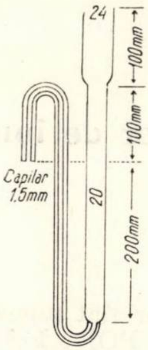


Fig. 1. — Coloană de schimb ionic după Mewman.

5. Soluție etalon de fluorură. Se dizolvă 0,221 l g NaF la un litru de apă distilată ; 1 ml = 0,1 mg F^-.

Se trece prin coloana de anionit soluția de analizat conținînd 0,1—0,3 mg F^-%. Se spală coloana cu 10—15 ml apă distilată și se eluează fluorul cu NaOH 0,5 M, îndepărtîndu-se primii 10 ml. Se culege eluatul într-un balon cotat de 100 ml și apoi se completează la semn cu soluția eluantă. Pentru dozare se iau în lucru 20 ml eluat.

Metoda de dozare fotometrică are la bază principiul enunțat de unii din noi (6) și constă din decolorarea combinației metalo-cromice toriu-xilenoloranj (indicator sub influența ionului F^- (în mediu tamponat) și stabilirea slăbirii intensității acestuia față de o curbă etalon determinată cu cantități cunoscute de ion F^-.

Curba de absorbție a indicatorului toriu-xilenoloranj, determinată la spectrofotometru, arată o absorbție maximă la 560—565 μm (diagrama I din fig. 2), ceea ce confirmă afirmația lui Li (7). Xilenoloranjul, fiind cel mai bun indicator pentru toriu, a fost folosit și de alți autori (7, 8).

Metoda fotometrică a fost adaptată la condițiile determinării ionului F^- din eluat.

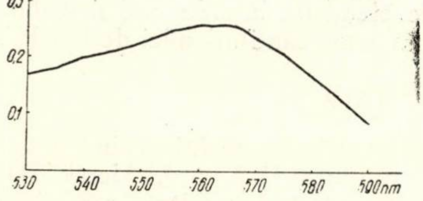


Fig. 2. — Curba de absorbție a indicatorului torin-xilenoloranj.

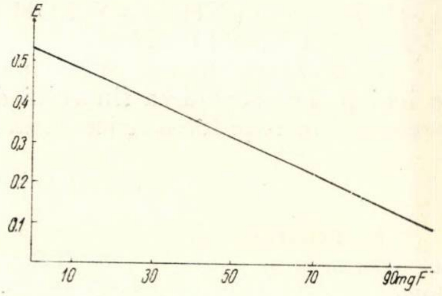


Fig. 3. — Curba-etalon a ionului F^- : concentrație — 0,1 mg/ml ; volum — 25 ml ; cuva — 2 cm ; filtrul — S. 57 ; F — 0,23.

Pentru stabilirea curbei de etalonare, s-a procedat după cum urmează : într-o serie de baloane cotate de 50 ml se aduc cantități cunoscute de soluție NaF, pentru a cuprinde domeniul de la 0—100 μg F^-. Se

adaugă la fiecare cîte 20 ml NaOH 0,5 M, o picătură de indicator albastru de bromfenol 0,1 %, acid clorhidric N [dintr-o biuretă pînă la virajul în galben al soluției (pH circa 3)], 10 ml soluție tampon, apoi 0,4 ml indicator toriu-xilenoloranj și se completează cu apă distilată la 50 ml. În paralel se pregătește o soluție martor. În funcție de cantitatea de ion F^-, colorația indicatorului (roșie-violacee) slăbește în intensitate pînă la galben. Se citește absorbția martorului și a soluțiilor-etalon la fotometrul IOR, folosind apa distilată ca lichid de compensare. Prin înscrierea datelor într-un sistem de coordonate carteziene se obține o curbă descrescătoare, așa cum se poate vedea în diagrama din fig. 3.

Rezultatele analizei se pot obține după graficul curbei-etalon sau prin calcul, aplicînd o formulă stabilită de noi :

$$\text{mg } F^- = (E_m - E_p).F$$

în care :

E_m = extincția probei martor ;

E_p = extincția probei de analizat ;

F = factor mediu, stabilit prin raportul concentrațiilor față de extincțiile corespunzătoare.

După cum se poate observa din diagrama din fig. 3, între extincția și concentrația soluțiilor există un raport invers proporțional. Pentru a da un sens pozitiv curbei etalon, s-a luat în considerare o porțiune largă a acesteia și s-a ținut seama de faptul că scăderea extincției este totuși proporțională cu concentrația în ion F^-. Operînd cu valoarea extincției martor și cea a uneia dintre probele etalon, prin diferență se obține extincția reală, corespunzătoare probei. Prin împărțirea concentrației respective la extincția reală se obține factorul necesar calculului.

Eroarea metodei este de ± 3 %.

Lucrînd cu anionit puternic bazic în forma —OH și cu cantități cunoscute de F^-, folosind metoda de mai sus, s-au obținut rezultatele expuse în tabelul I.

Tabelul I

Cantitatea de ion fluor, în mg		Diferența	Eroarea %
luată în lucru	găsită		
0,100	0,103	+0,003	+3,0
,,	0,096	−0,004	−4,0
0,200	0,195	−0,005	−2,50
,,	0,207	+0,007	+3,50
0,300	0,310	+0,010	+3,33
,,	0,294	−0,006	−2,0
0,400	0,389	−0,011	−2,75
,,	0,392	−0,008	−2,0

Așa cum se poate constata, erorile obținute în urma dozării fluorurilor, după eluarea lor din coloana de anionit, se încadrează în însăși eroarea metodei folosită la determinarea cantitativă.

Pregătirea coloanei, după o operaţie de schimb ionic, implică regenerarea cu HCl N (30 ml), cînd, o dată cu trecerea răşinii în forma de Cl^-, sînt eluaţi şi ionii adsorbiţi. După îndepărtarea acidităţii prin spălare cu apă se trece soluţia de NaOH 0,5 M pentru obţinerea anionitului —OH şi spălare cu apă pînă ce lichidul care se scurge nu se mai colorează în roşu la adăugare de soluţie alcoolică de fenolftaleină.

Operînd cu soluţii de F^- care conţin Fe^{3+} (2—5 mg/l) şi Al^{3+} (pînă la 5 mg/l), cantitatea de fluor găsită la analiză este mai mică, prin faptul că acestea formează complecşi cu elementul de cercetat. Pentru eliberarea fluorului din aceşti complecşi s-a recomandat folosirea complexonului III în mediu amoniacal (18,6 g EDTA-$Na_2 \cdot 2\ H_2O$ se dizolvă în 17 ml NH_3 25% şi se diluează la 250 ml) (2, 3).

Unei soluţii de fluorură, conţinînd ioni Fe^{3+}, i s-a adăugat 1 ml soluţie complexantă. După trecerea prin anionit-OH şi eluare cu NaOH 0,5 M, se constată că proporţia de fluor găsită este mai mică faţă de cea iniţială. Aceasta înseamnă că atît complexul fluorului cu fierul cît şi complexonul III nu sînt eluaţi din coloană. Din contră, operînd cu anionitul-Cl^-, în eluat trece complexonul III, dovadă fiind decolorarea indicatorului toriuxilenoloranj prin complexarea toriului.

Dacă se urmăreşte numai dozarea fluorurilor solubile, se obţin rezultate satisfăcătoare, însă pentru determinarea fluorului total va trebui să se recurgă la izolarea lui prin distilare prin tehnica Willard şi Winter (1, 9).

CONCLUZII

Pentru separarea ionului F^- de unele elemente interferente din apa potabilă, se obţin rezultate bune prin folosirea anioniţilor puternic bazici (schimbătorul de ioni Merck III, forma —OH).

Prin metoda de dozare folosită se determină numai fluorurile solubile, nu şi cele din complecşii formaţi cu fier sau aluminiu. Pentru separarea fluorului total va trebui să se folosească metoda de distilare Willard-Winter.

BIBLIOGRAFIE

1. WILLARD H. H., WINTER O. B. — *Ind. Eng. Chem. Anal.*, ed. 5, 1933, p. 7.
2. MEWMAN A. C. D. — *Anal. Chim. Acta*, 1958, vol. 19, nr. 5, p. 471.
3. KELSO F. S., MATTHEWS J. M., KRAMER H. P. — *Anal. Chem.*, 1964, vol. 36, nr. 3, p. 577.
4. ZIPKIN J., ARMSTRONG W. O., SINGER L. — *Anal. Chem.*, 1957, vol. 29, p. 310.
5. SALVITIE N. A., BREWER L. W. — *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1960, vol. 21, nr. 4, p. 289.
6. POPA I., VOICU ANGELA, TEODORESCU CORNELIA — *Farmacia (Buc.)*, 1966, vol. XIV, nr. 5, p. 269.
7. LI LUN-HSIANG — *Chem. Abstr.*, 1963, 58, 13608 h.
8. REZAC Z., DITZ J. — *Z. anal. Chem.*, 1962, vol. 18, p. 424.
9. GHIMICESCU GH., MUSTAŢĂ CAMELIA, DUMBRAVĂ ELVIRA — *An. ştiinţ. Univ. „Al. I. Cuza“ (Iaşi), (seria nouă, secţ. I)*, 1960, vol. VI, fasc. 4, p. 1 013.

Articol intrat în redacţie la 10.II.1968.

Indicele de clasificare : 543.3 : 546.16

RÉSUMÉ

I. Popa, Angela Voicou, Gh. Borş, N. Ioanid — LA SÉPARATION DU FLUOR À L'AIDE DES ÉCHANGEURS D'IONS

On a suivi la séparation de l'ion F contenu dans l'eau potable, de certains éléments interférents (au cours de l'application des méthodes de dosage). A cette fin on a utilisé l'échangeur d'ions Merck III (anionite fortement basique).

La méthode photométrique de dosage utilisée est fondée sur la décoloration de l'indicateur thorium-xylénol-orange (absorption maximum à 560 mm) par l'ion fluor du milieu tamponné (pH = 2,92).

ZUSAMMENFASSUNG

I. Popa, Angela Voicu, Gh. Borş, N. Ioanid — DIE FLUORTRENNUNG MIT HILFE VON IONENAUSTAUSCHERN

Es wurde die Trennung des F^--Ions im Trinkwasser von einigen interferierenden Elementen (bei Dosierungsverfahren) versucht. Zu diesem Zweck wurde der Ionenaustauscher Merck III (stark basischer Anionit) verwendet.

Dem angewendeten photometrischen Bestimmungsverfahren liegt die Entfärbung des Thorium-Xylenol-Orange-Indikators (maximale Absorption bei 560 mm) durch das Fluorion in gepuffertem Medium (pH = 2,92) zugrunde.

SUMMARY

I. Popa, Angela Voicu, Gh. Borş, N. Ioanid — SEPARATION OF FLUORIDE BY MEANS OF ION-EXCHANGERS

The separation of fluoride ion was endeavoured from other interfering elements in drinking water. The authors employed Merk III ion-exchanger (a powerful basic anion-exchanger).

The photometric method employed for the dosage is based on the decoloration of the thoriu-xylenol-orange indicator (with a maximal absorption at 560 mμ), by the fluoride ion in a buffered medium at pH = 2.92.

РЕЗЮМЕ

И. Попа, Анджела Войку, Г. Борш, Н. Иоанид — ОТДЕЛЕНИЕ ФТОРА ПРИ ПОМОЩИ ИОННООБМЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Авторы в питьевой воде отделяли ион фтора от интерферирующих элементов (при помощи метода количественного определения), использовав для этого ионообменный препарат „Мерк III'' (сильный основной анионит).

В основе фотометрического метода количественного определения лежит обесцвечивание индикатора торий-ксиленол-оранжа, применяемого для максимальной абсорбции при 560 μm ионами фтора в буферной среде (pH = 2,92).

REFERATE

STERILIZAREA SOLUȚIEI INJECTABILE DE BICARBONAT DE SODIU PRIN ÎNCĂLZIRE ÎN AUTOCLAV, **Y. Marzovk,** J. Hosp. Pharm., 1967, nr. 24, p. 64—65.

Pentru prelucrarea soluției injectabile de bicarbonat de sodiu, farmacopeea britanică prevede barbotarea soluției cu bioxid de carbon timp de 1 minut. Autorul, făcînd să varieze presiunea gazului în cursul barbotării, volumul soluției și concentrația bicarbonatului de sodiu, a obținut rezultate diferite în ceea ce privește pH-ul final al soluției. Astfel, o creștere a presiunii gazului de la 0,5 la 3 atmosfere reduce pH-ul cu 0,2 unități ; mărirea volumului soluției de la 100 ml la 4 litri a dus la o creștere a pH-ului de la 6,8 la 7,6. Se atrage atenția asupra importanței volumului ocupat de soluție în recipient, astfel schimbînd proporția între volumul soluției și volumul recipientului de la 1 : 10 la 9 : 10 se mărește de asemenea pH-ul final al soluției cu 0,3 u.

Pentru a elimina aceste deficiențe semnalate, autorul propune ca la soluția de bicarbonat de sodiu prelucrată prin solubilizarea în apă a bicarbonatului de sodiu în proporție de 14 g‰ să se adauge 5 ml soluție de acid clorhidric *N* la 1 000 ml și imediat să se închidă etanș flaconul cu dop de cauciuc și garnitură metalică. Este preferabil să se prepare 500 ml în flacoane de 600 ml. După autoclavare, pH-ul soluției a fost în toate cazurile 7,8, iar scăderea cantității de bicarbonat de sodiu nu a depășit 2% din cantitatea luată în lucru. Prin acest procedeu se pot realiza soluții de bicarbonat cu un pH definit, folosind ecuația Henderson-Hasselbach, iar cantitatea de bioxid de carbon degajată în flacon se poate calcula stoechiometric, în funcție de volumul soluției de acid clorhidric *N* adăugat.

E. Savopol

MEDICAMENTE DE UZ RECTAL ȘI VAGINAL, NOTA III. EVALUAREA DIFUZIUNII ȘI RESORBȚIEI MEDICAMENTELOR DIN BAZELE DE SUPOZITOARE, **I. Lichnerova, M. Chalabala,** Čs. Farm., 1967, vol. 16, nr. 6, p. 298—302.

Sînt prezentate în prima parte a referatului general metodele de evaluare a difuziunii medicamentelor din bazele de supozitoare care sînt dependente de natura acestora (baze liofobe : unt de cacao, grăsimi hidrogenate ; baze hidrofobe : polietilenglicoli și baze cu tensioactivi : span, *tween*).

În general, se utilizează două metode : dializă prin membrane semipermeabile (Celofan PT 300, 400 și 600, intestin Naturin) și difuziune în hidrogel de agar sau gelatină. Sînt citate studiile efectuate cu modele care folosesc salicilați, sulfamide, barbiturice, atropină, chinină, albastru de metilen, Sudan III etc.

În continuare, sînt discutate metodele de evaluare a resorbției medicamentelor din supozitoare. Sînt prezentate cele două tipuri de cercetări efectuate în acest sens : studii privind concentrația realizată în sînge, plasmă sau organe, după un anumit interval de timp folosind ca model resorbția salicilaților, sulfamidelor, teofilinei, penicilinei, a unor substanțe radioactive (Ca^{45}, P^{32}, I^{131}) etc. și analizîndu-se sîngele, plasma sau organele și studii care stabilesc concentrația medicamentului resorbit în excreții, urmărindu-se produșii ca atare, metaboliții lor sau efectele fiziologice (insulina asupra glucozei din sînge, efectele hipnoticelor etc.).

Sînt citate lucrări în care sînt studiate resorbția amidopirinei, acidului p-aminohipuric, iodurii de sodiu, a alcaloizilor de *Rauwolfia* (metoda Kleinsorge și Gaida, 1961), a sulfamidelor (metoda Bratton-Marschlova, 1963 etc.) (54 date bibliografice).

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 6, anul 1968

Contribuţii la studiul soluţiilor extractive

Nota I. Date în legătură cu extracţia rutozidului din produsele vegetale

M. V. VASILESCU

La prepararea soluţiilor extractive intervin o serie de factori care influenţează extracţia. Între aceşti factori, un rol important îl joacă asigurarea unui contact cît mai intim şi pe o suprafaţă cît mai mare între produsul vegetal şi solvent.

Pentru aceasta este necesară pulverizarea drogului, umectarea prealabilă şi extracţia continuă, realizate cel mai adesea prin percolare şi în mai mică măsură prin macerare repetată. Cu toate acestea s-a observat că obţinerea de randamente maxime depinde în cea mai mare măsură de timpul de contact, care, pentru atingerea echilibrului de extracţie, poate dura 8—10 zile.

Rezultatele obţinute prin aceste metode sînt satisfăcătoare şi, de aceea, majoritatea farmacopeelor le-au oficializat.

În domeniul industrial s-au pus la punct metode mai perfecţionate, ca : extracţia în contracurent, extracţia în baterii, extracţia în circuit închis, extracţie şi presare repetate etc., metode care duc la randamente superioare, dar care se pretează numai la prepararea unor cantităţi mari de soluţii extractive. Trebuie adăugat însă că şi aceste procedee tehnologice sînt de durată şi că uneori influenţează stabilitatea principiilor active.

De mulţi ani cercetătorii şi-au îndreptat eforturile spre micşorarea duratei extracţiei, cu menţinerea randamentelor. Rezultatele acestor cercetări s-au concretizat în ultimii ani prin preconizarea unor metode care utilizează agitarea mecanică, realizată cu dispozitive speciale cu cuţite, în cazul turboextracţiei (1), sau bazate pe vibraţii produse cu ajutorul unui electromagnet, în cazul vibroextracţiei (2).

Stabilitatea redusă a unor soluţii extractive, impunînd prelucrarea acestora în unităţile farmaceutice, a ridicat problema utilizării acestora cu aparatura adecvată. În acest sens, turboextracţia şi vibroextracţia reprezintă două exemple ale eforturilor cercetătorilor de a obţine soluţii extractive în timp scurt şi cu randamente satisfăcătoare.

În lucrări publicate de diferiţi autori (3, 4, 5) sînt arătate domeniile de aplicare, avantajele şi dezavantajele acestor metode.

Deşi vibroextracţia, procedeu românesc, oferă avantaje din punctul de vedere al randamentelor şi al timpului de extracţie, ne-am propus să

folosim pentru agitare un mijloc mai simplu şi destul de răspîndit în laboratoare, dar care nu a fost utilizat în acest scop, şi anume agitatorul electromagnetic, datorită simplicităţii procedeului şi economicităţii lui.

În vederea studierii acestui procedeu de extracţie am ales pentru început bobocii florali ai speciei *Sophora japonica*. Deşi acest produs vegetal nu este folosit în prezent la prepararea vreunei forme galenice oficinale, ci numai la extragerea rutozidului în scopuri industriale, acest produs răspunde unor considerente de ordin analitic. Acest produs vegetal, care se obţine din culturi din grădini şi parcuri, este bogat în principii active, avînd un conţinut de pînă la 20% rutozid. Din acest motiv, Farmacopeea română ed. a VIII-a a oficializat o metodă de dozare gravimetrică. Această metodă însă nu este susceptibilă în condiţiile impuse de dozarea unor cantităţi mici de rutozid.

În această primă notă prezentăm rezultatele studiului nostru privind :

— posibilitatea dozării rutozidului din soluţiile extractive ;

— stabilirea vehiculului şi concentraţiei sale optime pentru prepararea acestor soluţii.

I. Adaptarea unei metode de dozare fotometrică a rutinei din produsul vegetal a fost necesară datorită cantităţilor relativ mici de principii active, dificil de dozat gravimetric în condiţiile prevăzute de F. R. VIII. Ne-am propus să adaptăm metoda de dozare fotometrică a flavonoidelor din lucrările publicate de Constantinescu şi colab. (6, 7, 8), metodă care se bazează pe proprietatea acestora de a da, în anumite condiţii, combinaţii colorate în galben cu unii cationi ca Sb^{3+} şi Al^{3+}. Avînd în vedere conţinutul ridicat în rutozid al materialului vegetal luat în lucru (18,60%), determinat conform F. R. VIII, a fost necesară aflarea diluţiei susceptibile de citire fotometrică. Dată fiind prezenţa clorofilei în bobocii florali respectivi, s-a impus şi stabilirea influenţei acesteia la dozarea rutozidului pe cale fotometrică.

Pentru studiu s-au preparat soluţii extractive prin digestie în raportul produs vegetal/solvent 2 : 100, folosind ca vehicul metanolul şi etanolul — 80°. Soluţiile s-au preparat atît din produsul vegetal cu clorofilă cît şi din produsul vegetal debarasat de clorofilă prin extracţie continuă cu cloroform.

Dozarea fotometrică a rutinei

Reactivii folosiţi :

— Soluţie clorură de aluminiu 2,5% (R)

— Soluţie acetat de sodiu 10% (R)

— Alcool metilic (R)

— Alcool etilic (R).

Modul de lucru

Se prelevează, în baloane cotate de 25 ml, cîte 1, 2 şi 3 ml din soluţia extractivă diluată cu metanol, astfel încît la adăugarea reactivilor să nu apară un precipitat abundent sau intens colorat. Se adaugă în fiecare balon cîte 3 ml soluţie de clorură de aluminiu şi 5 ml soluţie de acetat de sodiu, completîndu-se cu metanol la semn. După o uşoară agitare se lasă în repaus 45 de minute şi, dacă este cazul, se completează din nou la semn cu metanol. Se filtrează şi se determină extincţia cu ajutorul unui colorimetru spectral Zeiss-Jena (Spekol), la lungimea de undă de 430 mμ în

cuva de 1 cm. Valorile extincţiilor trebuie să determine o curbă liniară. Aceasta se compară cu o curbă-etalon. Construirea curbei etalon s-a efectuat în urma înscrierii valorilor extincţiilor citite pe o soluţie etalon realizată din 0,050 0 g rutozid purificat la 100 ml solvent. Pe abscisă au fost înscrise cantităţile de rutozid, iar pe ordonată extincţiile citite (graficul din fig. 1 şi 2).

Pentru stabilirea unei concentraţii optime citirii fotometrice a soluţiilor extractive de analizat s-au efectuat diluţii 1 + 1 ; 1 + 4 şi 1 + 9.

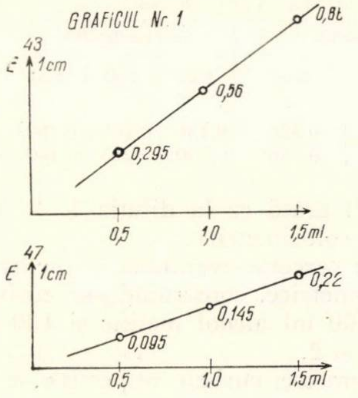


Fig. 1.

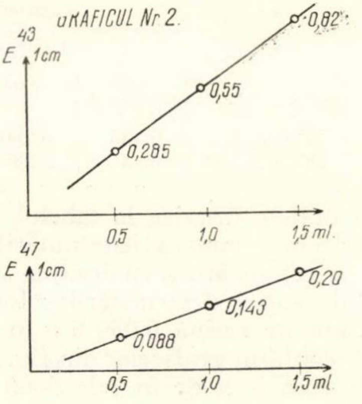


Fig. 2.

Din rezultatele prezentate în tabelul I rezultă că extincţiile probelor diluate 1 + 9, pentru lungimea de undă 430 mμ, şi diluate 1 + 4, pentru lungimea de undă 470 mμ, urmează legea Lambert-Beer.

Tabelul I

Lungimea de undă	Extincţii								
	Diluţie 1+1			Diluţie 1+4			Diluţie 1+9		
	1 ml	2 ml	3 ml	1 ml	2 ml	3 ml	1 ml	2 ml	3 ml
430 mμ	—	—	—	0,82	1,50	—	0,42	0,81	1,30
470 mμ	0,60	1,25	1,80	0,26	0,48	0,72	0,135	0,255	0,370

În cazul produsului vegetal studiat de noi s-a folosit lungimea de undă de 430 mμ, care a condus la rezultate bune, aşa cum reiese şi din curba extincţiilor efectuată pe soluţia obţinută din 0,050 0 g rutină purificată în 100 ml metanol (tabelul II).

Tabelul II

Lungimea de undă mμ	390	400	420	430	470	500	530	570
Extincţia cuva 1 cm	0,45	0,51	0,58	0,55	0,148	0,05	0,037	0,035

Deşi diluţiile 1 + 9 utilizate curent la citirile fotometrice, prezentau o slabă coloraţie, chiar dacă proveneau de la soluţii extractive, la care droga nu fusese debarasată de clorofilă, s-au efectuat determinări paralele, în vederea stabilirii eventualei influenţe a clorofilei la citirile fotometrice. Rezultatele sînt consemnate în tabelul III.

Tabelul III

Digestie din produs vegetal cu şi fără clorofilă în alcool metilic şi alcool etilic 80°

Vehicul	Extincţii pe diluţii 1+9 la 470 mμ					
	drog fără clorofilă			drog cu clorofilă		
	1 ml	2 ml	3 ml	1 ml	2 ml	3 ml
Metanol	0,135	0,260	0,390	0,130	0,260	0,400
Etanol 80°	0,145	0,285	0,430	0,140	0,285	0,440

Rezultatele înscrise în tabelul III arată că la diluţia 1 + 9 prezenţa clorofilei nu influenţează determinările colorimetrice.

În strînsă legătură cu dozarea s-a cercetat eventuala influenţă a naturii solventului asupra determinărilor fotometrice, construindu-se curbele-etalon ale soluţiilor de rutină 0,050 0 g în 100 ml alcool metilic şi 100 ml alcool etilic 80°, conform graficelor din fig. 1 şi 2.

Aşa cum se vede în cele două grafice, curbele respective se suprapun la ambele lungimi de undă.

II. Aşa cum am arătat la început, a fost necesară stabilirea vehiculului optim pentru prepararea soluţiilor extractive.

În acest sens s-au efectuat soluţii extractive prin macerare 10 zile cu o agitare la 24 de ore şi în raportul produs vegetal/solvent 2/100. Drept solvent s-a folosit, atît alcoolul etilic, cît şi cel metilic de diferite concentraţii. Rezultatele sînt consemnate în tabelul IV.

Tabelul IV

Alcool etilic	g/rutin	g/reziduu evaporare	alcool metilic	g/rutin	g/reziduu evaporare
95°	0,195	0,390	95°	0,45	0,81
80°	0,525	0,777	80°	0,53	0,842
70°	0,525	0,860	70°	0,51	0,886
60°	0,440	0,898	60°	0,23	0,773
50°	0,230	0,852	50°	0,04	0,740
40°	0,103	0,818	40°	0,01	0,678

Din tabelul IV se observă că cele mai bune rezultate se obţin la extracţiile care folosesc alcoolul de 70—80° ; că prezenţa clorofilei în produsul vegetal la diluţia 1 + 9 pentru lungimea de undă 430 mμ nu reprezintă un factor de eroare şi că prepararea soluţiilor extractive din acest produs vegetal se poate realiza cu rezultate satisfăcătoare utilizînd drept solvent alcoolul metilic sau etilic 70—80°.

În notele următoare în care vom consemna rezultatele cercetărilor în curs, vom preciza în ce măsură metoda propusă de noi se dovedeşte superioară altor metode pentru extras diferitele principii active din materiile vegetale.

CONCLUZII

Rezultatele studiului nostru ne permit să tragem următoarele concluzii generale :

1. Dozarea rutozidului din soluțiile extractive de *Sophora japonica* se poate realiza pe cale fotometrică, cu condiția asigurării unor diluții corespunzătoare.

2. Pentru diluțiile folosite, prezența clorofilei nu a constituit un impediment sau un factor de eroare.

3. Folosind macerarea — metodă de preparare oficială — ca mijloc de informare, se constată că, la prepararea soluțiilor extractive de *Sophora japonica*, cele mai bune rezultate s-au obținut folosind alcoolul metilic și etilic 70—80°.

BIBLIOGRAFIE

1. MELICHAR M., RUSEK V., SOLICH J. — *Ceskoslov. Farm.*, 1953, nr. 2, p. 338—344.
2. IONESCU-STOIAN P., FAIT I., STANCIU N., SAVOPOL E., CRUCEANU I. — *Pharmazie*, 1961, nr. 16, p. 122—125.
3. BOGS V. — *Pharmazie (Pharm. Praxis)*, 1962, nr. 17, p. 1—5.
4. STIVIC I., SENJKOVIC R. — *Acta Pharm. Jugoslavia*, 1964, nr. 14, p. 59—65.
5. BOGS V., DAMM K. — *Pharmazie (Pharm. Praxis)*, 1966, nr. 21, p. 149—152.
6. CONSTANTINESCU D. GR., OȚELEANU R. — *Farmacia (Buc.)*, 1956, nr. 4, p. 244—252.
7. CONSTANTINESCU D. GR., OȚELEANU R., TARPO E. — Lucrările Conferinței naționale de farmacie București, 1958, p. 394—402.
8. CONSTANTINESCU D. GR., OȚELEANU R. — *Farmacia (Buc.)*, 1956, nr. 4, p. 397—407.

Articol intrat în redacție la 18.I.1968.

Indicele de clasificare : 615.32—012

RÉSUMÉ

M. V. Vasilesco — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES SOLUTIONS EXTRACTIVES. Note I. Données concernant l'extraction du rutoside des produits végétaux

L'auteur a entrepris une étude expérimentale concernant les conditions d'extraction et de dosage du rutoside contenu dans les produits végétaux. Il aboutit aux conclusions générales suivantes :

1. Le dosage du rutoside contenu dans les solutions extractives de *Sophora japonica* peut être exécuté par photométrie. On utilise à cette fin la réaction engendrée par Al^{3+}, à la condition d'assurer des dilutions adéquates.

2. Pour les dilutions employées, la présence de la chlorophile ne constitue pas un facteur d'erreur.

3. Lors de l'utilisation de la macération pour la préparation des solutions extractives de *Sophora japonica* la plus grande quantité de rutoside s'obtient dans le cas de l'alcool méthylique ou éthylique à 70—80%.

ZUSAMMENFASSUNG

M. V. Vasilescu — ZUM STUDIUM DER EXTRAKTIVLÖSUNGEN. I. Mitteilung. Angaben zur Extraktion von Rutosid auf Pflanzenprodukten

Verf. führte eine experimentelle Untersuchung der Extraktions- und Bestimmungsbedingungen von Rutosid in Pflanzenprodukten durch. Er zieht daraus folgende allgemeine Schlüsse :

1. De Rutosdbestimmung in Extraktionslösungen von *Sophora japonica* kann photometrisch erfolgen. Zu diesem Zweck verwendet man die mit Al^{3+} zustandekommende Reaktion unter der Voraussetzung der Gewährleistung entsprechender Verdünnungen.

2. Bei den verwendeten Verdünnungen stellt die Anwesenheit von Chlorophyll keinen Fehlerfaktor dar.

3. Bei der Anwendung von Mazeration für die Zubereitung der Extraktivlösungen von *Sophora japonica* erhält man die grösste Rutosidmenge unter Gebrauch von Methyl- oder Äthylalkohol 70—80%.

SUMMARY

M. V. Vasilescu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF EXTRACTIVE SOLUTIONS. Note I. Data in Connection with the Extraction of Rutoside from Vegetal Products

The author carried out an experimental study on the conditions of extraction and the dosage of rutosid from vegetal products. The following general conclusions may be drawn :

1) Dosage of rutosid from extractive solutions of *Sophora japonica* can be made by photometric methods. The reaction with Al^{3+} is made use of the condition being the maintenance of adequate dilutions.

2) For the current dilutions the presence of chlorophyl is not a factor of error.

3) The use of maceration for the preparation of extractive solutions of *Sophora japonica* allows for the highest amount of rutosid to be obtained by ethyl or methyl alcool of 70—80% concentration.

РЕЗЮМЕ

М. В. Василеску — К ВОПРОСУ ЭКСТРАКТИВНЫХ РАСТВОРОВ. Сообщение I. Данные в связи с процессом вытяжки рутозида из растительных веществ

Автор предпринял ряд экспериментальных исследований по вопросу условий вытяжки и количественного определения рутозида, содержащегося в растительных препаратах. Он приходит к следующим общим выводам:

1. — Количественное определение рутозида, содержащегося в экстрактивных растворах *Sophora japonica* может производиться фотометрическим путем. В этих целях применяется реакция с использованием Al^{3+}, но с условием обеспечения соответствующих разведений.

2. — Для применяемых разведений наличие хлорофила не представляет собой фактор погрешности.

3. — Применяя мацерацию для приготовления экстрактивных растворов из *Sophora japonica*, наибольшее количество рутозида получается при использовании 70—80° этилового и метилового спирта.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 6, anul 1968

Cercetări asupra florilor de *Tilia tomentosa Mnch.**

Nota I. Conținutul în mucilagii

GH. SUCIU

Lucrare efectuată la Catedra de tehnologia formelor farmaceutice, Facultatea de farmacie, Cluj

Florile de tei sînt oficinale în majoritatea farmacopeelor, sub forma florilor cu sau fără bractee, şi provin îndeosebi de la speciile *Tilia cordata* Mill (sin. *T. parvifolia* H. Ehrh.) şi *Tilia platyphyllos* Scop. (sin. *T. grandifolia* H. Ehrh.) (*Tiliaceae*).

Problema utilizării florilor provenite de la specia *Tilia tomentosa* Mnch. (sin. *T. argentea Desfr.*), este mult controversată în literatura de specialitate. Cei mai mulți autori consideră prezența florilor de tei argintiu, alături de florile celorlalte specii, ca impurificări sau substituiri neadmise. Acest fapt se datorează, pe de o parte, lipsei unui studiu ştiinţific aprofundat, pe de altă parte ariei lui restrînse de răspîndire, teiul argintiu fiind un element specific din sud-estul Europei.

Tilia tomentosa este larg răspîndit în țara noastră (1), el fiind reprezentat în proporții aproximativ egale cu *T. platyphyllos* (cca. 42% din suprafețele cu tei) (2). După cum reiese din datele statistice (2), din totalul suprafețelor cu arborete de tei sau tei în amestec, *T. platyphyllos* ocupă 95 290 ha (42,5%), iar *T. tomentosa* 95 260 ha (41,6%).

Cercetări privind posibilitatea valorificării florilor de tei argintiu au fost întreprinse în țara noastră pentru prima dată de către prof. T. Goina şi colab., de la Catedra farmacognozie-botanică, I.M.F., Cluj, în 1959. Studiul a răspuns şi unei necesități de ordin practic, deoarece Direcţia de plante medicinale nu putea satisface cerințele de drog numai de la speciile prevăzute ca oficinale în F.R. VII decît în proporție de 5—10%, restul fiind tei argintiu. Ca urmare a cercetărilor întreprinse, florile provenite de la *T. tomentosa* au fost înscrise ca oficinale în F.R. VIII, pe prim plan, alături de acestea cele de la *T. cordata* şi *T. platyphyllos*.

* Lucrare prezentată la Sesiunea ştiinţifică I.M.F. Cluj, în zilele de 15—16 decembrie 1964.

CERCETĂRI PERSONALE

Pe baza considerentelor de mai sus se constată că posibilitatea valorificării şi utilizării în terapeutică a florilor teiului argintiu necesită un studiu aprofundat asupra principalelor componente responsabile de acţiunea terapeutică a formelor galenice. Drept urmare, pentru lărgirea cunoştinţelor asupra florilor teiului argintiu am întreprins cercetări sub mai multe aspecte.

Lucrarea de faţă prezintă unele rezultate ale cercetărilor experimentale efectuate asupra mucilagiilor, unul dintre principiile active de bază ale drogului.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru studiul calitativ şi cantitativ al mucilagiilor s-au luat în studiu patru forme ale speciei *T. tomentosa* Mnch. provenite din diferite staţiuni, precum şi drogul provenit din comerţ, difuzat prin Întreprinderea de plante medicinale (I.P.M.) :

1. *T. tomentosa* var. *virescens* f. *subcalvescens* (Wagn.)
   (Vadul Crişului — r. Aleşd)
2. *T. tomentosa* var. *inaequalis* f. *subinaequalis* (Wagn.)
   (Băile 1 Mai — Oradea)
3. *T. tomentosa* var. *inaequalis* f. *rotunda* (Wagn.)
   (Cluj — cultivată)
4. *T. tomentosa* var. *inaequalis* f. *subvitifolia* (Borb.)
5. Tei din comerţ.

Florile provenite de la cele patru forme au fost recoltate în perioada 1—10 iulie 1964, şi au fost uscate în strat subţire, la umbră.

LOCALIZAREA MUCILAGIILOR ÎN ŢESUTURI

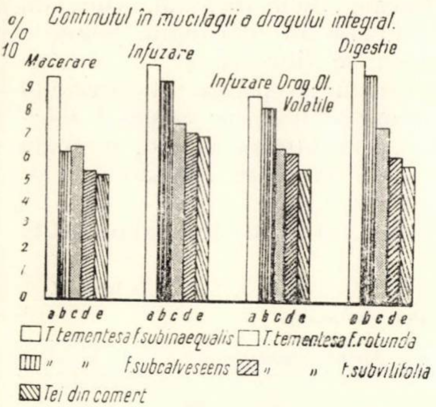
Identificarea microchimică a mucilagiilor s-a făcut prin reacţia de culoare cu albastru de toluidină (R). Secţiunile transversale ale elementelor florii şi ale bracteei se menţin 2—3 minute în soluţia de albastru de toluidină ; se observă la microscop coloraţia roşie-violetă a celulelor cu mucilagii.

S-a constatat că intensitatea coloraţiei diferă în funcţie de conţinutul în mucilagii al celulelor şi ţesuturilor. Astfel, coloraţia cea mai intensă se observă în cazul sepalelor şi al parapetalelor, mai puţin intensă la bractee şi slabă la petale.

În cazul sepalelor, la toate formele se observă o coloraţie intensă a celulelor epidermice şi subepidermice. În celulele sepalelor de la formele provenite din staţiunile 1 Mai şi Vadul Crişului se observă celule mari, cu conţinutul intens colorat roşu-violaceu (fig. 1). Sub acest aspect, cele două forme se deosebesc de formele *rotunda* şi *subvitifolia*. Parapetalele prezintă o coloraţie intensă, atît în zona celor două epiderme, cît şi a mezofilului, unde se întîlnesc celule mari, intens colorate.

În structura bracteei, colorația este mai evidentă în zona epidermelor și în zona parenchimului cuprins între colenchim și teaca sclerenchimatică, care prezintă celule mai intens colorate (exemplu, forma *subinaequalis, subcalvescens, rotunda)* (fig. 2).

Petalele prezintă o slabă colorație doar în zona epidermelor.



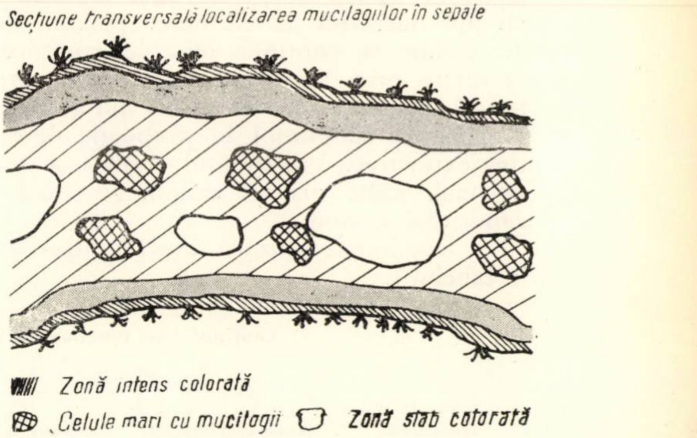
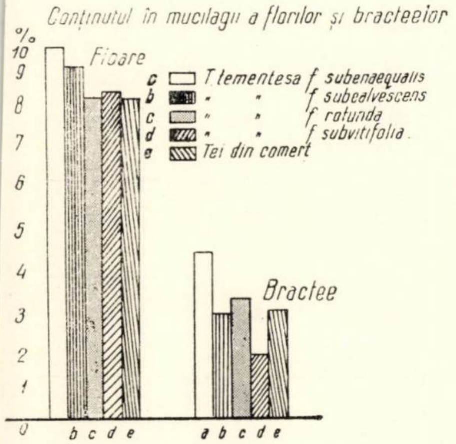


Fig. 1.



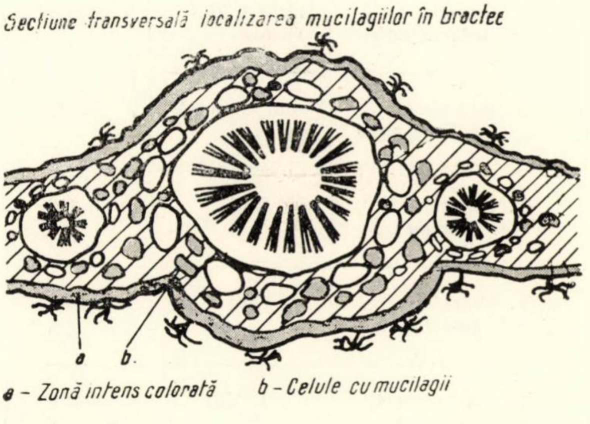


Fig. 2.

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A MUCILAGIILOR

Deși literatura de specialitate menționează prezența mucilagiilor ca unul dintre componentele de bază a drogului, nu dă nici un fel de date asupra conținutului lor procentual. În acest scop s-a determinat conținutul în mucilagii al drogului integral (flori cu bractee), al florilor fără bractee și al bracteelor.

Determinarea cantitativă s-a făcut gravimetric și constă din extragerea mucilagiilor cu apă, precipitarea cu etanol, uscarea și cîntărirea acestora. Procedeele de extracție utilizate au fost : macerarea, infuzarea cu și fără umectarea drogului cu alcool diluat și digestia. Tehnica de lucru pentru primele două metode este cea indicată de F.R. VIII (4), iar

digestia s-a făcut pe baia marină, timp de 30 de minute, la 50—55°. În toate cazurile, drogul a fost spălat pînă la epuizare.

Tehnica de lucru: 5,00 g drog pulverizat (III) se extrage prin metoda indicată, iar soluţia obţinută se filtrează la vid. Reziduul se presează, soluţia se filtrează şi se aduce peste primul filtrat. Această primă porţiune de soluţie se prelucrează separat. Se extrage în continuare reziduul cu apă încălzită la fierbere, presînd de fiecare dată reziduul. Operaţia de spălare se continuă pînă la epuizarea drogului în mucilagiu. Soluţiile rezultate prin spălarea reziduului se reunesc, se filtrează şi se concentrează pe baia marină (50°), pînă la consistenţă siropoasă. Se precipită mucilagiile cu etanol în proporţie de aproximativ trei ori volumul soluţiei extractive. Precipitatul format se separă prin filtrare la vid, se spală de mai multe ori cu etanol, se usucă pînă la greutate constantă şi se raportează la sută.

Rezultatele dozării mucilagiului în drogul integral sînt consemnate în tabelul I.

Tabelul I

Conţinutul în mucilagii a florilor cu bractee

Specia, forma	Provenienţa drogului	Procedeul de extracţie			
		Macerare	Infuzare	Infuzare drog. ol. volatile	Digestie
			g%mucilag		
T. *tomentosa* f. *subinaequalis*	Băile 1 Mai Oradea	8,679	9,128	8,068	9,498
T. *tomentosa* f. *subcalvescens*	Vadul Crişului	5,724	8,513	7,512	8,808
T. *tomentosa* f. *rotunda*	Cluj	5,818	6,872	5,981	6,826
T. *tomentosa* f. *subvitifolia*	Cluj	4,930	6,570	5,848	5,580
Tei din comerţ	I.P.M.	4,880	6,414	5,176	5,340

Din tabelul I, precum şi din reprezentarea grafică (fig. 1) a conţinutului în mucilagiu se observă că toate formele teiului argintiu prezintă un conţinut mai ridicat în mucilagii decît drogul din comerţ.

Dependent de metoda de extracţie utilizată, valorile procentuale diferă. Se observă un conţinut mai scăzut în mucilagii în cazul macerării şi infuzării prin umectarea drogului cu alcool diluat. Valorile cele mai crescute le oferă infuzarea şi digestia. Sub acest aspect, metoda infuzării asigură valori corespunzătoare şi este totodată mai comodă decît digestia, care oferă valori variabile (exemplu, la f. *rotunda,* valorile obţinute prin procedeele infuzării şi digestiei sînt foarte apropiate, iar la f. *subvitifolia,* chiar mai mici).

Analizînd în mod comparativ conţinutul la sută în mucilagii al florilor cu bractee ale teiului argintiu şi ale teiului din comerţ, situaţia se

prezintă astfel :

F. *tomentosa* f. *subinaequalis*	9,128—9,498
„ f. *subcalvescens*	8,513—8,080
„ f. *rotunda*	6,826—6,872
„ f. *subvitifolia*	5,580—6,570
Tei din comerț — I.P.M.	5,340—6,414

Conținutul în mucilagii al drogului diferă și în funcție de condițiile de climă în care crește planta. Astfel, florile de la formele *subinaequalis* și *subcalvescens*, provenite din stațiuni cu temperaturi medii mai ridicate (Stațiunea 1 Mai și Vadul Crișului), prezintă valori mai ridicate față de formele *rotunda* și *subvitifolia*, cultivate la Cluj, unde temperatura medie este mai scăzută. Deși formele *subinaequalis* și *subcalvescens* cresc în condiții de climat aproape identice și nu prea distanțate geografic unele de altele, totuși ele prezintă variații ale conținutului în mucilagii, fapt care s-ar putea explica prin metabolismul specific al plantei, precum și prin factorii biologici specifici.

Pentru a studia repartiția mucilagiilor în floare și bractee, s-a determinat conținutul acestora prin metoda infuzării, iar rezultatele sînt înscrise în tabelul II.

Tabelul II

Conținutul în mucilagii al florilor și bracteelor

Specia, forma	Proveniența drogului	Procedeul de extracție Infuzare Mucilagiu g% Floare fără bractee	 Bractee
T. *tomentosa* f. *subinaequalis*	Băile 1 Mai	10,058	4,514
T. *tomentosa* f. *subcalvescens*	Vadul Crișului	9,588	2,858
T. *tomentosa* f. *rotunda*	Cluj	8,624	3,260
T. *tomentosa* f. *subvitifolia*	Cluj	8,741	1,778
Tei din comerț	I.P.M.	8,616	2,954

Din datele cuprinse în tabelul II, precum și din reprezentarea grafică (fig. 2), reiese că repartiția mucilagiilor în floare și bractee diferă mult. Se remarcă conținutul ridicat în mucilagii al florilor, față de cel al bracteelor, atît în cazul formelor teiului argintiu (8,741—10,058), cît și al drogului din comerț.

După cum reiese din tabel, conținutul cel mai ridicat de mucilagiu în floare îl prezintă f. *subinaequalis*, f. *subcalvescens*, urmate de f. *subvitifolia* și f. *rotunda.*

În cazul bracteelor, un conținut ridicat prezintă f. *subinaequalis* (4,514) și f. *rotunda* (3,260), iar conținutul cel mai scăzut se observă la f. *subvitifolia* (1,778).

Din analiza acestor date se constată că florile sînt mult mai bogate în mucilagii decît bracteele, contrar unor afirmații mai vechi din literatură (5, 6).

CONCLUZII

1. Reacţiile microchimice de punere în evidenţă a mucilagiilor în floare şi bractee oferă unele indici asupra localizării mucilagiilor în floare şi bractee. Intensitatea diferită a coloraţiei în floare şi bractee se corelează cu conţinutul procentual crescut al mucilagiului în floare, faţă de bractee.

2. Formele provenite de la T. *tomentosa* prezintă un conţinut crescut în mucilagii faţă de drogul difuzat de I.P.M., constituit atunci din florile recoltate de la speciile T. *cordata* şi T. *platyphyllos*.

3. Rezultatele privind conţinutul în mucilagii al florilor şi bracteelor, conform datelor din tabelul II, pledează pentru utilizarea florilor fără bractee.

BIBLIOGRAFIE

* * * — Flora R.P.R., vol. VI, p. 66, Bucureşti, 1958.

IVĂNESCU D., RUBŢOV ŞT., BÎNDIU C. — Teiul, Ed. agrosilvică, Bucureşti, 1966 p. 18.

GOINA T., PETCU P., BEU A., GASMET L., RADU A., CODOREANU V., ANDRONESCU E., POP S., TICŞA I. — Cercetări asupra florilor de *Tilia tomentosa* Mnch. Lucrare comunicată la Sesiunea a III-a a cadrelor didactice, I.M.F. Cluj, 1959.

* * * — Farmacopeea Română, ed. a VIII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 652

JAKABHAZI Z. — A gyogyszerismeret tankönyve, p. 334, Cluj, 1913.

LIPTAK P. — Gyogyszerismeret viszgalatok, Budapesta, 1940, p. 241.

Articol intrat în redacţie la 1.II.1968. Indicele de clasificare : 582.795 : 615—011

RÉSUMÉ

Gh. Suciu — RECHERCHES CONCERNANT LES FLEURS DE *TILIA TOMENTOSA* MNCH. Note I. La teneur en mucilages

On étudie dans ce travail la teneur en mucilages des fleurs provenant de 4 formes de l'espèce *Tilia tomentosa* Mnch. L'étude a été effectuée comparativement aux fleurs de tilleul existantes dans le commerce (1966) et provenant des espèces *Tilia cordata* Mill. et *Tilia platyphyllos* Scop.

Dans les deux cas on a étudié le contenu en mucilages de la drogue intégrale (fleurs à bractées), des fleurs sans bractées et des bractées. La détermination quantitative des mucilages a été effectuée par la méthode gravimétrique par précipitation avec éthanol.

Les données obtenues mettent en évidence un taux plus élevé des mucilages dans la drogue provenant de *Tilia tomentosa* comparativement à la drogue provenant du commerce. En outre, on remarque la plus grande proportion de mucilages des fleurs sans bractées. Cette constatation est valable aussi bien pour les fleurs du tilleul argenté (8,741—10,058%) que pour la drogue du commerce (8,616%). Ce fait plaide pour l'utilisation des fleurs sans bractées.

Le contenu le plus élevé en mucilages (fleurs à bractées) est présenté par les formes *subinaequalis* (9,428—9,498%) et *subcalvescens* (8,513—8,080%), qui poussent dans les zones à températures moyennes annuelles plus hautes. Les formes *rotunda* (6,826—7,872%) et *subvitifolia* (5,580—6,570%), provenant des zones à températures plus réduites (Cluj), ont un contenu moindre de mucilages.

ZUSAMMENFASSUNG

Gh. Suciu — UNTERSUCHUNG DIE BLÜTEN VON *TILIA TOMENTOSA* MNCH. BETREFFEND. I. Mitteilung, Gehalt an Schleimsubstanzen

Im Aufsatz wird der Gehalt an Schleismsubstanzen in den Blüten untersucht, die von vier Formen der Spezies *Tilia tomentosa* Mnch. stammen. Die Untersuchung erfolgte vergleichend mit den handelsüblichen Lindenblüten (1964), die von den Spezies *Tilia cordata* Mill. und *Tilia platyphyllos* Scop. stammen.

In beiden Fällen wurde der Gehalt an Schleimstoffen der Gesamtdroge (Blüten und Brakteen), der Blüten ohne Brakteen und der Brakteen bestimmt. Die mengenmässige Bestimmung der Scheimstoffe erfolgte gravimetrisch durch Äthanolausfällung.

Aus den erzielten Resultaten ergibt sich ein höherer Gehalt an Schleimstoffen der von *Tilia tomentosa* stammenden Droge gegenüber der handelsüblichen Droge. Ferner wird ein höherer Gehalt an Schleimstoffen in den Blüten ohne Brakteen beobachtet. Dies wurde sowohl bei den Blüten der Silberlinde (8,741—10,058%) als auch bei der handelsüblichen Droge (8,616%) beobachtet. Dieser Umstand spricht für eine Verwendung von Blüten ohne Brakteen.

Den höchsten Gehalt an Schleimstoffen (Blüten mit Brakteen) weisen die Formen *subinaequalis* (9,128—9,498%) und *sucalvescens* (8,513—8,080%) auf. Diese wachsen in Zonen höherer Jahresdurchschnittemperaturen. Die Formen *rotunda* (6,826—7,872%) und *subvitifolia* (5,580—6,570%), die aus Gegenden mit niedriger Temperatur (Cluj) stammen, haben einen geringeren Gehalt an Schleimstoffen.

SUMMARY

Gh. Suciu — STUDIES ON THE FLOWERS OF *TILIA TOMENTOSA* MNCH. Note I. Mucilaginous Contents

In this study, the mucilaginous content is investigated of the flowers from four types of the *Tilia tomentosa* Mnch. species. The study was made by comparation with commercial flowers of *Tilia cordata* Mill. and *Tilia platyphyllos* Scop.

In both cases, the author investigated the mucilaginous contents of the entire flowers, of the flowers alone and of the flower stems. The quantitative determination of the mucilaginous substances was carried out by a gravimetric method following precipitation with ethanol.

The data obtained by the author show a higher contents of mucilaginous substances in the flowers from *Tillia tomentosa* as compared with the commercial brand of flowers. Also, a higher amount of mucilages was found in the flowers alone, without stems. The same holds for the flowers of the silver *Tillia* (8,741—10,058%) as well as for the commercial brand (8,616%). This fact suggests the use fo the flowers alone, without stems.

The highest content in mucilaginous substances was found in the *subinsaequalis* (9.128—9.498%) and the *sucalvescenses* (8.513—8.080%) types. These grow in areas with higher temperature values. The forms *rotunda* (with 6.226—7.872%) and *subvintifolia* (with 5.580—6.570%), growing in a colder geographic area (Cluj) show a lower content of mucilages.

РЕЗЮМЕ

Г. Сучу — ИССЛЕДОВАНИЕ ЦВЕТОВ *TILIA TOMENTOSA* Mnch.

Автор исследовал содержание слизистых веществ в цветах 4-х форм вида *Tilia tomentosa* Mnch. Полученные результаты сравнивались с результатами, полученными при исследовании находящегося в продаже липового цвета (1964) из видов *Tilia cordata* Miil. и *Tilia plalyphyllos* Scop.

В обоих случаях исследовались слизистые вещества, содержащиеся в полноценном препарате (цветы с прицветным листом), в цветах без прицветного листа, а также в прицветных листах. Количественное определение слизистых веществ производилось гравиметрическим путем с осаждением при помощи этанола.

Из полученных данных можно заключить о повышенном содержании слизистых веществ в препарате из *Tilia tomentosa* Mnch. по сравнению с препаратом, находящимся в продаже. Отмечается также большее содержание слизистых веществ в цветах без прицветных листов, что было установлено как в цветах серебристой липы (8,741—10,058%), так и в препарате находящемся в продаже (8,616%). Это наблюдение говорит за использование липового цвета без прицветных листов.

Самые большие количества слизистых веществ (липовый цвет с прицветными листами) были установлены в формах *subinaequalis* (9,128 — 9,498%) и *sucalvescens* (8,513 —8,080%). Эти виды растут в зонах с более высокой средней годовой температурой . Формы *rotunda* (6,826—7,872%) и *subvitifolia* (5,580—6,570%), полученные из местностей с более низкой годовой температурой (Клуж), содержат меньшие количества слизистых веществ.

REFERATE

CONTRIBUŢII LA STUDIUL ERITROMICINEI CU AJUTORUL CROMATOGRAFIEI ÎN STRAT SUBŢIRE. Comunicarea I : STABILITATEA ÎN MEDIU APOS, **P. A. Nussbaumer**, Pharm. Acta Helv., 1967, nr. 42, p. 124—127

Pentru urmărirea stabilităţii eritromicinei în mediu apos, autorii au studiat soluţii apoase de glucoheptonat de eritromicină şi soluţii alcoolice de eritromicină bază, utilizînd : 1) soluţii ale produselor comerciale în cadrul termenelor de valabilitate ; 2) soluţii care depăşiseră cu 2 ani termenul de valabilitate ; 3) soluţii supuse la încălzire ; 4) soluţii supuse hidrolizei acide.

Pentru separarea eritromicinei s-a folosit cromatografia în strat subţire cu plăci de silicagel uscate la aer şi apoi timp de 30 de minute la 105° sau plăci similare impregnate cu formamidă prin metoda Stahl. Pentru developare s-a propus amestecul de clorură de metilen : metanol : formamidă (80 : 18 : 2), iar ca reactivi pentru pulverizare s-a folosit : 1) soluţia metanolică 1% de naftorezorcină ; 2) soluţia 2% de acid tricloracetic ; 3) soluţia 50% de acid sulfuric şi 4) etanol saturat cu acid fosfomolibdenic.

Din studiul efectuat reiese că eritromicina este stabilă în stare solidă. În soluţie, cînd este încălzită, apare un produs de degradare, iar dacă este încălzită în soluţie acidă apar trei produşi de degradare, ceea ce corespunde cu eliberarea progresivă a pentozei din moleculă.

E. Savopol

CINETICILE CONCENTRAŢIILOR ACTIVE DUPĂ ADMINISTRAREA HIOSCIAMINEI ÎN COMPRIMATE CU CEDARE PRELUNGITĂ, NOTA a III-a, **A. Brändsröm, J. Sjögren,** Acta pharm. sued., 1967, nr. 4, p. 157—166

Folosind metodele de calcul prezentate în notele anterioare, autorul derivă ecuaţii care descriu concentraţiile active ale unui medicament după administrare în comprimate uzuale şi comprimate cu cedare prelungită. Ele au fost aplicate la rezultatele furnizate de salivaţia consecutivă după administrarea hiosciaminei sub formă de comprimate obişnuite şi două tipuri de comprimate cu acţiune prelungită (Duretter). Între rezultatele experimentale şi cele calculate s-a obţinut o bună concordanţă.

S-a derivat, de asemenea, şi o formulă pentru calcularea concentraţiilor utile după administrarea de doze repetate.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 6, anul 1968

Mentoli izomeri în uleiul de *Mentha piperita* românesc

H. ROTHBÄCHER, FLORENTINA ŞUTEU, A. KRAUS

Lucrare efectuată la Institutul politehnic, Braşov,
Laboratorul de chimie

În literatura de specialitate nu există date referitoare la conţinutul în mentoli izomeri al uleiului de mentă românesc. În cursul lucrărilor noastre privind studiul monoterpenoidelor ciclice ale acestui ulei eteric (1—5) ne-a preocupat şi această problemă. Într-o lucrare precedentă (4) am pus în evidenţă cantităţi mici de izomentonă, pe lîngă ceilalţi componenţi ai uleiului de mentă. Deoarece în plantă au loc hidrogenări stereospecifice (6), probabilitatea prezenţei mai multor mentoli izomeri este foarte mare.

În determinările noastre, pentru separarea mentolilor izomeri ne-am bazat pe diferenţele structurale ale conformaţiei acestora, redate în fig. 1.

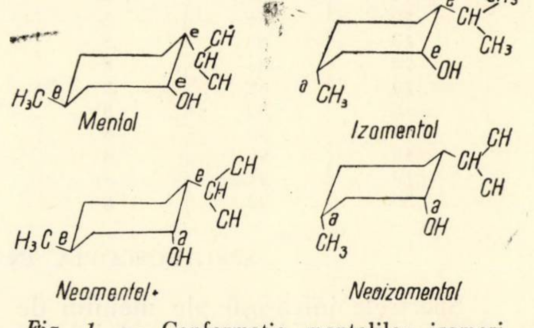


Fig. 1. — Conformaţia mentolilor izomeri.

Uleiul de mentă folosit ca materie primă în determinări a avut caracteristicile din tabelul I şi a fost obţinut în anul 1965, la Bod-Braşov, prin distilare cu vapori de apă.

Acest ulei a fost fracţionat prin distilare în vid. Distilarea fracţională în vid s-a făcut în condiţiile indicate în tabelul II.

Cele 20 de fracţiuni de distilare culese au avut caracteristicile redate în tabelul III.

În urma analizei cromatografice în strat subţire a celor 20 de fracţiuni de distilare, cele mai potrivite pentru identificarea mentolilor izomeri s-au dovedit a fi fracţiunile cu numărul 15 şi 16.

Aceste două fracţiuni au fost supuse în continuare analizei spectroscopice în infraroşu şi cromatografiei în coloană combinată cu cromatografia în strat subţire.

Tabelul I

Felul determinării	Caracteristicile găsite
Densitatea $D_{20°}$	0,9007
Deviația optică $[\alpha]_D^{20}$	−26,80
Indice de refracție n_D^{20}	1,4604
Indice de aciditate	0,677
Indice de esterificare	17,72
Ester (%)	6,06
Mentol legal (%)	4,94
Mentol (%)	49,75
Mentol total (%)	54,69
Cetone (mentonă %)	24,56
Solubilitate în alcool 70%	opalescență

Tabelul II

— lungimea coloanei de distilat : 35 cm
— diametrul coloanei de distilare : 30 mm
— materialul de umplutură al coloanei : spirale din oțel V 2 A
— dimensiunile materialului de umplutură : 9 mm × 4 mm
— volumul balonului de distilare : 500 ml
— volumul uleiului distilat : 300 ml
— viteza de distilare (ml/oră) : 50—60 ml/oră
— presiunea de lucru : 7—9 torri
— începutul distilării : 70°
— sfîrșitul distilării : 92°
— volumul fracțiilor : 10—15 ml
— rest de distilare : aproximativ 50—60 ml (masă semilichidă, rezinificată).

Tabelul III

Nr. fracției	Temperatura de distilare	Presiunea (mg/Hg)	Indice de refracție n_D^{20}	Deviația optică
1	70	8	1,457 8	−17,7
2	72	8	1,456 5	−14,4
3	72	8	1,456 3	−17,7
4	73	8	1,455 2	−14,4
5	80	8	1,456 0	−18,8
6	84	8	1,456 9	−21,1
7	84	8	1,458 0	−27,7
8	84	8	1 457,3	−22,2
9	84	8	1,457 8	−24,4
10	84	8	1,457 9	−26,6
11	84	8	1,459 3	−31,1
12	86	8	1,459 0	−30,0
13	88	8	1,459 6	−31,1
14	88	8	1,460 0	−34,4
15	88	8	1,460 1	−36,6
16	89	8	1,460 4	−36,6
17	89	8	1,461 0	−40,0
18	90	8	1,461 4	−36,6
19	91	8	1,462 1	−37,7
20	92	8	1,466 0	−43,3

SPECTROSCOPIA ÎN INFRAROȘU

Spectrele infraroșii ale uleiului de mentă constituie o sursă de date importante în privința conținutului acestuia în ciclohexanoli. În analiza conformațională a ciclohexanolilor obținem indicații importante studiind vibrația ν OH (vibrația de valență). Y. R. Naves și S. Lecomte (7) studiind absorbțiile unor ciclohexanoli substituiți, și anume ale mentolilor izomeri în domeniul 2 800—3 600 cm^{-1}, au constatat o identitate aproape perfectă a spectrelor în domeniul 2 850—2 950 cm^{-1} (regiunea vibrațiilor —C—H). Datorită prezenței grupării OH, în acest domeniu, există însă și diferențe importante. Astfel am găsit pentru mentoli și izomentoli o frecvență caracteristică la 3 343 cm^{-1}, iar pentru neomentol și neoizomentol, banda de absorbție de la 3 489 cm^{-1} și respectiv 3 497 cm^{-1}. În cazul mentolului și izomentolului, spectrul infraroșu permite identificarea unei asociații intermoleculare, care nu este posibilă în cazul neomentolu-

lui şi neoizomentolului, deoarece aici gruparea OH, aflată în vecinătatea radicalului izopropil, determină o împiedicare sterică, care îngreuiază asociaţia intermoleculară. Influenţa poziţiei relative a grupării OH faţă de gruparea izopropil este deci mai accentuată, comparativ cu influenţa poziţiei relative a radicalilor metil şi izopropil.

În cazul ciclohexanolului, gruparea OH aflîndu-se în cele două poziţii, axială (a) şi ecuatorială (e), determină izomeri axiali şi ecuatoriali, ale căror momente de inerţie sînt diferite, ceea ce conduce la absorbţii diferite în infraroşu (7). Frecvenţa grupării hidroxil axiale este mai înaltă decît a unei grupări hidroxil în poziţie ecuatorială (8, 9). Aceasta se explică prin respingerea existentă între atomii aflaţi în poziţiile axiale 1,3 ale ciclohexanului, care împiedică vibraţia atomului de oxigen, provocînd creşterea constantei de forţă a legăturii —OH şi în consecinţă şi creşterea frecvenţei.

La ciclohexanolii mono- şi disubstituiţi, aceste deosebiri semnificative între frecventele grupări hidroxil au permis să se tragă anumite concluzii cu privire la poziţia lor sterică şi au servit la stabilirea conformaţiei lor, în care are loc o concurenţă între substituenţi pentru ocuparea poziţiei ecuatoriale, favorizată din punct de vedere termodinamic (8).

Literatura de specialitate (10) indică anumite frecvenţe, care permit efectuarea unei analize conformaţionale a mentolilor ; conformaţiei triecuatoriale a mentolului îi corespunde frecvenţa 3 628 cm^{-1}, frecvenţa 3 627 cm^{-1} corespunde izomentolului cu gruparea —OH şi izopropil orientate ecuatorial, iar gruparea metil, axial. În neomentol şi neoizomentol, absorbţia de la 3 632 cm^{-1} indică orientarea axială a grupei —OH.

Diversitatea conformaţională a ciclohexanolilor substituiţi s-a stabilit şi pe baza frecvenţelor grupării —C—O, caracteristice atît legăturilor —OH axiale, cît şi celor ecuatoriale. În spectrele compuşilor hidroxilici s-a observat o absorbţie intensă între 1 000 şi 1 250 cm^{-1}, absorbţie ce a fost atribuită vibraţiei caracteristice grupei ν C—OH. Se consideră mai exactă notaţia ν C—OH decît ν C—O, deoarece în acest caz frecvenţa caracteristică este determinată de un mecanism de cuplare a vibraţiei de valenţă ν C—O cu vibraţia de deformare —OH.

Legătura C—O este sensibilă la efecte electronice şi de simetrie, care conduc la modificarea frecvenţei de absorbţie în infraroşu.

În ciclohexanoli, frecvenţa ν C—OH variază cu orientarea axială sau ecuatorială a grupei —OH, astfel frecvenţa legăturii C—O este mai înaltă în compuşii cu OH în poziţie ecuatorială, decît în izomerii cu gruparea OH axială, ceea ce poate servi şi la deosebirea grupărilor hidroxil primare de cele secundare (11, 12).

Această diferenţă se explică prin faptul că, datorită vibraţiei de valenţă C—O, atomul de carbon din ciclu, de care se leagă gruparea OH, primeşte un mic impuls şi, în cazul cînd hidroxidul se află în poziţie ecuatorială, se deplasează către centrul ciclului. Lărgirea unghiului inelar are ca urmare o forţă de repulsie mărită şi, în consecinţă, o frecvenţă mai ridicată a oscilaţiei decît atunci cînd gruparea hidroxil se află în poziţia axială, cînd mişcarea atomului de carbon determină o deformare perpendiculară a ciclului, care se repartizează pe toate legăturile.

În ciclohexanoli, absorbţiile apar la 1 065 cm^{-1} şi 965 cm^{-1} pentru OH ecuatorial şi 955 cm^{-1} şi 1 025 cm^{-1} pentru poziţia axială a grupării —OH. La ciclohexanolii substituiţi, frecvenţele principale ale hidroxilului ecuatorial apar la 1 042—1 065 cm^{-1} şi cele însoţitoare la

985—995 cm^{-1}, iar pentru OH axial, banda principală este la 965—977 cm^{-1}, banda însoţitoare fiind la 992—1 045 cm^{-1} (13). Şi în cazul mentolilor izomeri se poate observa o scindare a benzilor de absorbţie principale în două benzi secundare. Frecvenţa principală scindată din domeniul de absorbţie caracteristic grupării —OH ecuatoriale se află pentru mentoli la 1 041 cm^{-1} şi 1 023 cm^{-1} ; la izomentol banda principală apare la 1 049 cm^{-1} şi 1 037 cm^{-1} pentru poziţia ecuatorială, iar pentru cea axială la 971 cm^{-1} (intensitate mijlocie). Neomentolul prezintă, pentru poziţia axială a grupării —OH o bandă scindată la 960 cm^{-1} şi 937 cm^{-1}, precum şi o altă bandă principală, intensă pentru poziţia ecuatorială, la 1 025 cm^{-1}. Neoizomentolul prezintă benzi de absorbţie caracteristice pentru poziţia axială a grupării —OH la 958 cm^{-1} şi 943 cm^{-1}, iar pentru cea ecuatorială, la 1 018 cm^{-1}.

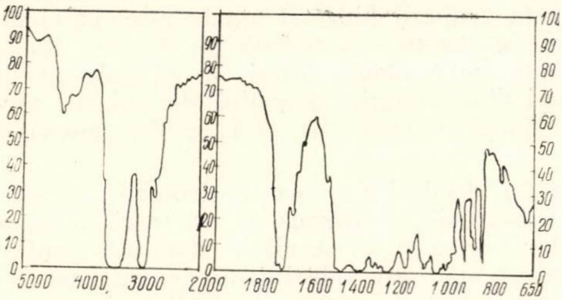


Fig. 2. — Spectrul infraroşu al fracţiunii nr. 15, obţinute în urma distilării fracţionate în vid a uleiului de mentă (tabelul III).

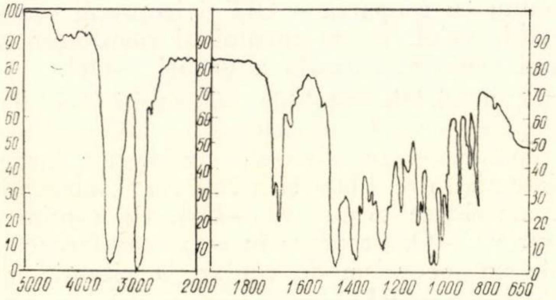


Fig. 3. — Spectrul infraroşu al fracţiunii nr. 16. obţinute în urma distilării fracţionate în vid a uleiului de mentă (tabelul III).

Din analiza spectrelor în infraroşu (fig. 2 şi 3) a două fracţiuni de ulei 15 şi 16, obţinute prin distilarea uleiului de mentă românesc, rezultă că acestea sînt reprezentate printr-o sumă de absorbţii caracteristice componenţilor terpenici. În spectrul din fig. 2 apare o absorbţie puternică între 3 300—3 600 cm^{-1}, domeniu care cuprinde frecvenţele de la 3 343 cm^{-1} aparţinînd mentolului şi izomentolului precum şi frecvenţa de la 3 489 şi 3 497 cm^{-1}, aparţinînd neomentolului şi neoizomentolului. La 1 041 şi 1 023 cm^{-1} se observă frecvenţa caracteristică, determinată de un mecanism de cuplare a vibraţiei de valenţă v C—O cu vibraţia de deformare OH a mentolului. Au mai fost identificate şi benzile caracteristice izomentolului cu OH în poziţie ecuatorială la 1 049 şi 1 037 cm^{-1}, de asemenea, frecvenţa de la 1 025 cm^{-1}, caracteristică neomentolului.

Din spectrul redat în fig. 2 reiese şi o absorbţie caracteristică, dar mai puţin intensă, la 958 şi 943 cm^{-1}, frecvenţe care se datoresc grupării —OH din neoizomentol. Se mai remarcă şi frecvenţele caracteristice vibraţiilor structurale ale inelului ciclohexanic la 874 şi 917 cm^{-1}

Din intensitatea absorbţiilor rezultă că mentolul cu conformaţia sa triecuatorială, deci avantajată din punct de vedere energetic, apare în cantităţi mai mari faţă de ceilalţi trei izomeri. Neoizomentolul, datorită conformaţiei sale puţin stabile, există în cantităţi mai mici, determinînd absorbţii mai puţin intense.

Proba de ulei, compusă din fracţiunea 15 şi 16, a fost supusă unei cromatografii în coloană. În urma eluţiei cu un amestec de solvenţi, cu putere de eluare crescîndă, s-au separat mai multe fracţiuni de eluare. În continuare, prin cromatografie în strat subţire s-au pus în evidenţă mentolii izomeri.

Pentru a se putea identifica mai bine mentolii izomeri separaţi prin cromatografie în coloană au fost necesare anumite determinări prealabile cu ajutorul substanţelor-etalon pentru a stabili cele mai potrivite condiţii pentru separarea lor prin cromatografie pe strat subţire.

Din literatura de specialitate (11, 15) rezultă că, pe stratul subţire de silicagel, izomerii mentolului pot fi separaţi datorită conformaţiei lor diferite. S-a observat că mentolii cu grupări OH axiale pot fi separaţi foarte bine de cei cu grupări OH ecuatoriale. Cromatograma în strat subţire (fig. 4), efectuată în următoarele condiţii de lucru : distanţa de migrare 9 cm × 6 cm, amestec de eluare n-hexan-acetat de etil (90 : 10), revelator soluţie 5% vanilină în acid sulfuric conc., încălzire 100—110° : indică o separare bună a neomentolului, avînd o grupare OH axială.

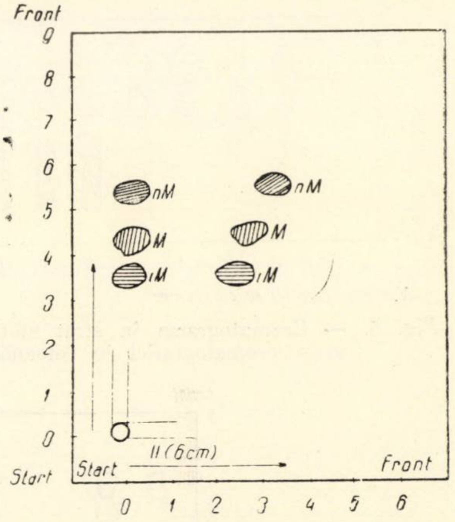


Fig. 4. — Cromatograma în strat subţire monodimensională (I) şi bidimensională (II) a unor mentoli izomeri (iM-izomentol, M-mentol, nM-neomentol).

Datorită grupei metilice axiale, izomentolul prezintă o distanţă de migrare mai mică decît mentolul, iar nuanţa spotului de izomentol este mai deschisă.

Separarea acestor izomeri a fost înlesnită prin *cromatografie în strat subţire bidimensională,* cînd s-au cromatografiat substanţele prin migrarea eluentului într-o direcţie (9 cm) apoi pe o direcţie perpendiculară pe aceasta (6 cm), după rotirea plăcii cu 90°. Din cauza lipsei de neoizomentol pur, acesta nu apare pe cromatograma substanţelor-etalon. Pentru a se putea indentifica mentolii izomeri din cele două fracţiuni, s-a supus amestecul lor unei *cromatografii în coloană.*

Printr-o coloană de sticlă (0,8 × 24 cm), umplută cu 3,5 g silicagel Dudeşti (grosimea particulelor 0,1 mm) s-au trecut 2 ml din proba de ulei, umectînd în prealabil adsorbantul cu 10 ml eter de petrol. Eluarea s-a făcut în continuare cu cîte 10 ml din următorul amestec : eter de petrol (temperatura de fierbere 30—54°), eter de petrol-eter etilic (7 : 3), eter de petrol-eter etilic (5 : 5), eter de petrol-eter etilic (3 : 7), eter etilic (temperatura de fierbere 33,5°).

S-au obţinut 18 fracţiuni de eluare, care au fost analizate prin *cromatografie în strat subţire,* aplicînd 0,01 ml din fiecare fracţiune, pe un strat subţire întins pe o placă de sticlă (3 × 7 cm). Cromatografierea s-a efectuat într-o cameră de cromatografiere saturată cu vapori de ben-

zen, respectînd o distanţă de migrare a solventului de 5 cm. Cromatograma s-a revelat în continuare cu o soluţie de 5% vanilină în acid sulfuric, încălzind apoi la 100—110°.

Din cromatogramele obţinute (fig. 5) rezultă că în probele de eluare 6—8 se găsesc mentoli izomeri. Aceste trei probe de eluare au fost reunite şi supuse unei noi cromatografii în coloană, folosind o coloană de sticlă mult mai lungă (0,8 × 42 cm) umplută cu 19 g oxid de aluminiu. După ce adsorbantul a fost umectat cu eter de petrol, s-a intro-

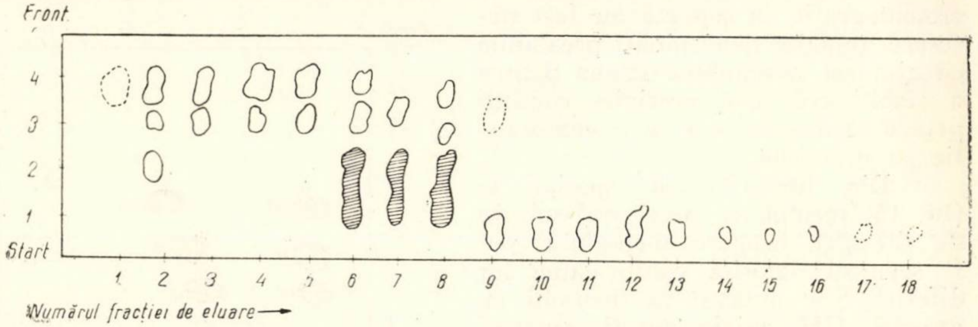


Fig. 5. — Cromatograma în strat subţire a celor 18 fracţiuni de eluare, obţinute în urma cromatografiei în coloană a fracţiunii de distilare nr. 15 şi 16.

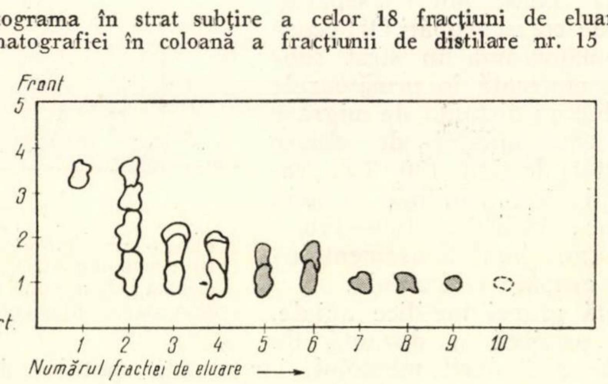


Fig. 6. — Cromatograma în strat subţire a celor 10 fracţiuni de eluare, obţinute în urma recromatografiei în coloană a fracţiunilor de eluare nr. 6—8 (fig. 5).

dus proba de cromatografie, care s-a eluat cu cîte 10 ml din următorul amestec de solvent : eter de petrol-eter etilic (3 : 2), eter de petrol-eter etilic (1 : 1), eter de petrol-eter etilic (4 : 6), eter de petrol-eter etilic (3 : 7), eter de petrol-eter etilic (1 : 9), eter etilic.

Din cele 10 fracţiuni de eluare obţinute şi analizate prin cromatografie pe strat subţire (în aceleaşi condiţii ca şi fracţiunile de eluare precedente) am observat o concentraţie mare în mentoli izomeri în special în fracţiunile de eluare 5—9 (fig. 6).

Prin cromatografia în strat subţire a acestor patru fracţiuni de eluare am constatat următoarele : mentolul apare în cantităţi foarte mari pe lîngă cantităţi mai mici de izomentol şi neomentol. Spotul foarte slab vizibil deasupra neomentolului aparţine probabil neoizomentolului. Distanţele de migrare şi culorile spoturilor redate în tabelul IV, au fost determinate în următoarele condiţii : frontul eluentului 9 cm ; adsorbant : silicogel—G/Dudeşti (0,06 mm) ; revelator : soluţie de vanilină în H_2SO_4 conc. : eluent : n-hexan-acetat de etil (90 : 10).

Tabelul IV

Denumirea izomerului	Substanța etalon		Componentul identificat	
	Distanța de migrare	Culoarea spotului	Distanța de migrare	Culoarea spotului
Izomentol	3,6–3,9	albastru-violet	3,8–3,9	albastru-violet
Mentol	4,1–4,3	albăstrui-violet	4,0–4,3	albăstrui-violet
Neomentol	4,9–5,2	gri-albăstrui	4,8–5,0	gri-albăstrui
Neoizomentol	—	—	5,3–5,5	albăstrui

CONCLUZII

Prin distilare fracționată în vid, spectroscopie în infraroșu, cromatografie în coloană și în strat subțire, s-au pus în evidență mentolii izomeri din uleiul de mentă românesc.

Datorită conformației stabile a mentolului, la care toți substituienții inelului ciclohexanic se află în poziție ecuatorială, aceasta se găsește în cantități preponderente. Ceilalți trei izomeri, neomentolul, izomentolul și neoizomentolul, apar numai în cantități foarte mici, astfel încît calitatea acestui ulei eteric se dovedește a fi și din acest punct de vedere superioară. Aplicîndu-se unele metode de separare prea energice, ca distilarea la presiune normală și temperatură prea ridicată, raportul acestor componenți, care influențează calitatea uleiului, se poate schimba, datorită anumitor izomerizări.

BIBLIOGRAFIE

1. ROTHBÄCHER H., BEDÖ E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 9, p. 535.
2. ROTHBÄCHER H., CRIȘAN C., BEDÖ E. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 733.
3. ROTHBÄCHER H. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 8, p. 475.
4. ROTHBÄCHER H., ȘUTEU F., KRAUS A. — *J. prakt. Chem. (Leipzig)*, 1967, vol. 36, nr. 3—4, p. 153.
5. ROTHBÄCHER H., ȘUTEU F., KRAUS A. — *Planta medica* (Stuttgart) 1967, vol. 15, p. 453.
6. ROTHBÖCHER H., ȘUTEU F. — Hidrogenări stereospecifice în seria terpenoidelor ciclice (lucrare nepublicată).
7. NAVES Y. R. și LECOMTE — *Bull. Soc. Chim.*, 1955, p. 792.
8. COLE A. R. H. — Infrared Spectra of Natural Products, în Zechmeister L., Fortschritte der Chemie organ. Naturstoff, vol. XIII, Ed. Springer, Viena, 1956.
9. COLE A. R. H., JEFFERIES R. R., MÜLLER G. T. A. — *J. Chem. Soc.*, 1959, p. 1 222.
10. AVRAM M. și MATEESCU G. D. — Spectroscopia în infraroșu, aplicații în chimia organică, Ed. tehnică, București, 1966, p. 321.
11. HÜCKEL W., RIAD Y. — *Liebigs Ann. Chem.*, 1960, vol. 637, p. 33.
12. COLE A. R. N. — Applications of Infrared Spectroscopie, în Weissberger A., Technique of Organic Chemistry, vol. XI, Interscience, Londra, 1963, Elucidation of Structure by Physical Methods, vol. I, p. 154.
13. MIGNAT S., FARNOW H. — *Dragoco-Berichte*, 1961, vol. 8, p. 182.
14. STAHL E. — Dunnschicht-Chromatographie, Ein Laboratoriums handbuch, Ed. Springer, Berlin, Göttingen, 1962.
15. ITO M. — J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., 1957, vol. 78, p. 172, 1957, vol. 42, p. 11 595.

Articol intrat în redacție la 22.I.1968.

Indicele de clasificare: 615.711.85—014.157

RÉSUMÉ

H. Rothbächer, Florentina Şuteu, A. Kraus — MENTHOLS ISOMÈRES DANS L'HUILE DE *MENTHA PIPERITA* ROUMAINE

O a étudié la séparation et l'identification des menthols isomères contenus dans l'huile de menthe (Mentha piperita) roumaine. On a employé la méthode des différences structurales. Certaines fractions d'huile obtenues à la suite de la distillation en vide ont été soumises à une analyse spectroscopique en infrarouge du à une absorption caractéristique.

La chromatographie en colonne a permis la séparation et la concentration des isomères. Au moyen de la chromatographie en couche mince ou a réalisé leur identification.

Les grandes quantités de menthol existantes dans cette huile sont accompagnées plus réduites d'isomenthol et de néomenthol. De même, on a trouvé des quantités beaucoup plus petites de néoisomenthol.

ZUSAMMENFASSUNG

H. Rothbächer, Florentina Şuteu, A. Kraus — ISOMERA MENTHOLE IN RUMÄNISCHEN *OL. MENTHAE PIPERITAE*

Verff. versuchten die Trennung und Identifizierung der isomeren Menthole im rumänischen *Ol. menthae piperitae*. Dazu wurde das Verfahren der Strukturdifferenzen angewendet. Gewisse durch Vakuumdestillation erhaltene Ölfraktionen wurden einer spektroskopischen Analyse in Infrarotlicht unterzogen. Sie zeigten charakteristische Absorptionen.

Die Säulenchromatographie ermöglichte eine Trennung und Konzentration der Isomere. Durch Dünnschichtchromatographie erzielte man ihre Identifizierung.

Die in diesem Öl vorhandenen grossen Mentholmengen sind von kleinen Isomenthol- und Neomentholmengen begleitet. Es wurden ferner viel kleinere Neoisomentholmengen gefunden.

SUMMARY

H. Rothbächer, Florentina Şuteu, A. Kraus — ISOMERE MENTHOLS IN THE ROMANIAN OIL OF *MENTHA PIPERITA*

In the present study the authors followed the separation and identification of isomere menthols from the romanian oil of *Mentha piperita*. The method of structural differences was employed. Some fractions of oil obtained following vacuum distilation were submitted to infra-red spectroscopic analysis and gave characteristic absorptions.

Column chromatography allowed for separation and concentration of isomeres. By thin-layer chromatography their identification was carried out.

High amounts of menthol found in this oil are accompanied by small quantities of iso- and neo-menthol. At the same time much smaller amounts were found of neoisomenthol.

РЕЗЮМЕ

Г. Ротбэхер, Флорентина Шутеу, А. Краус — ИЗОМЕРЫ МЕНТОЛА СОДЕРЖАЩИЕСЯ В МАСЛЕ ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В РУМЫНИИ *MENTHA PIPERITA*

Авторы, в своей работе, задались целью отделить и идентифицировать изомеры ментолов, содержащиеся в масле произрастающей в Румынии *Mentha piperita*, с использованием метода структурных различий. Некоторые фракции масла, полученные в результате дистилляции при помощи вакуума, подверглись спектроскопическому анализу с использованием инфракрасных лучей или же исследовались при помощи характерной абсорбции.

Хроматография с применением колонки позволили отделить и концентрировать изомеры, а при помощи хроматографии на тонком слое удалось осуществить их идентификацию.

Большие количества ментола, содержащиеся в этом масле, сопровождаются меньшими количествами изоментола и неоментола. Были обнаружены также и значительно меньшие количества неоизоментола.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 6, anul 1968

Contribuţii la dozarea colesterolului total din serul sanguin

C. APREOTESEI

Lucrare efectuată în Laboratorul de biochimie şi controlul medicamentelor din Spitalul militar central

Pentru dozarea colesterolului în lichidele biologice au fost propuse numeroase metode şi variante ale lor. Cele mai multe au la bază următoarele reacţii : Lieberman, cu anhidridă acetică şi acid sulfuric ; Zlatkis, cu săruri ferice ; Epstein, cu săruri de cupru şi Tshugaeff, cu săruri de mercur (3). Dintre acestea, primele două reacţii — Liebermann şi Zlatkis — au cea mai mare răspîndire în laboratoarele biochimice şi, cu toate că reacţia Zlatkis are în prezent mulţi adepţi, ultimele modificări aduse reacţiei Liebermann îi oferă acesteia mai multe perspective de viitor.

Descoperită în 1886, reacţia Liebermann a fost completată în 1899 de Burchardt (4), care a arătat că ea se poate efectua mai bine în prezenţa unor solvenţi uzuali cum sînt : cloroformul, clorbenzenul, clortoluenul, cloretilena etc. Grigaut (4), folosind cloroformul, a elaborat, în 1910, o metodă de dozare a colesterolului prin extracţie, iar Bloor şi Kundson, în 1916, Neuschloss şi alţi cercetători, au adus modificări, atît metodei de extracţie, cît şi volumului de ser luat în lucru.

În ultimele decenii s-au adus două contribuţii importante la determinarea colesterolului prin această reacţie. Una dintre acestea constă în dozarea colesterolului fără extracţie. În acest scop, s-a renunţat la cloroform ca solvent şi mediu de reacţie şi s-a introdus acidul acetic concentrat, în care s-a dizolvat : acid p. toluensulfonic (Pearson) ; acid sulfosalicilic (Rappaport-Vincent), acid dimetilbenzensulfonic (Watson) ; sulfat de sodiu anhidru (Huang) etc. A doua contribuţie, tot atît de importantă, a constat în realizarea unui reactiv unic de colorare, care a condus la o simplificare substanţială a tehnicii de lucru. În acest scop, Abel şi colab.. (6), aplicînd extracţia, dezvoltă reacţia de colorare cu un reactiv unic, preparat din acid acetic, anhidridă acetică şi acid sulfuric în proporţie de 1 : 2 : 1, iar Ilca şi Dodică (5) determină colesterolul seric fără extracţie şi colesterolul din β-lipoproteine cu un reactiv preparat din aceleaşi componente, proporţiile dintre ele fiind 1 : 5 : 1.

Reactivii unici, propuşi de autorii menţionaţi, nu dau culori stabile în timp. Într-adevăr, în metoda Rappaport-Vincent şi în modificările aduse de noi acesteia (1,2), culoare care se dezvoltă, cu toate precauţiile de răcire luate, se modifică înspre galben. Aceasta impune ca măsurarea fotometrică să se facă după un interval de timp riguros respectat şi, de aceea, trebuie să se lucreze cu loturi mici de probe, pentru a nu se depăşi timpul de măsurare. Modificarea culorii reacţiei este menţionată şi de Ilca în lucrarea sa. El spune că : „o nuanţă gălbuie-verde denotă că nu s-a respectat temperatura de reacţie, cunoscînd că orice creştere a temperaturii peste cea arătată (30°) duce la accelerarea reacţiei şi trecerea rapidă la culoarea galben". „Aceasta este o caracteristică bine cunoscută a reacţiei Liebermann" spune autorul. Experienţele efectuate cu cele două metode menţionate au arătat că modificarea culorii este greu de evitat, mai ales cînd se lucrează serii mari de probe.

Deoarece, pentru exactitatea metodei, stabilitatea culorii pe durata determinării fotometrice are o importanţă de prim ordin, am abordat în acest studiu problema găsirii condiţiilor care imprimă culorii stabilitatea impusă de determinare şi a elaborării unei metode pentru dozarea colesterolului seric fără extracţie.

STABILIREA COMPOZIŢIEI REACTIVULUI UNIC

Dacă admitem ipoteza că substanţa albastră-verzuie, care rezultă din reacţia Liebermann, este o combinaţie chimică bine definită, şi anume derivatul monosulfonic a dicolestandienului (7), putem presupune că, atît timp cît compusul rămîne nemodificat, culoarea nu se schimbă. Instabilitatea culorii obţinute cu reactivi Abel şi Ilca este determinată de transformările ulterioare pe care le suferă derivatul format iniţial. Trebuiau găsite, deci, cauzele care determină acest proces. O serie de încercări, efectuate cu colesterol tratat cu soluţii de acid acetic şi acid sulfuric, la care s-au adăugat proporţii crescînde de anhidridă acetică, au demonstrat că anhidrida acetică şi acidul sulfuric sînt acceleratori ai procesului de alterare a culorii, pe cînd acidul acetic are acţiune moderatoare.

Dacă se analizează compoziţia reactivilor propuşi de Abel şi Ilca (tabelul I), se constată că primul conţine o cantitate mare de acid sulfuric (a patra parte din restul componenţilor), iar cel de al doilea con-

Tabelul I

Componenţi în volume	Abel	Ilca	Reactiv unic propus
Acid acetic p.a.	1	1	3
Anhidridă acetică p.a.	2	5	3
Acid sulfuric c. pur D = 1,831	1	1	1

ţine o cantitate mare de anhidridă acetică (de 2,5 ori mai multă în raport cu ceilalţi componenţi).

Experienţele efectuate pe baza acestor date au condus la realizarea unui reactiv unic, care satisface condiţia analitică de stabilitate a culorii

cel puțin 30 de minute, reactiv care este format din acid acetic, anhidridă acetică și acid sulfuric în proporție de 3 : 3 : 1, în volume (tabelul I). Proporțiile componenților din acest reactiv sînt optime, căci reducerea cantităților de anhidridă acetică și acid sulfuric nu mai este posibilă, deoarece nu s-ar asigura dizolvarea completă a proteinelor serice și mediul de reacție ar rămîne tulbure.

Reactivul unic se prepară amestecînd acidul acetic și anhidrida acetică într-un vas de sticlă cu dop rodat uscat și adăugînd acidul sulfuric treptat, agitînd și răcind la curent de apă. El este incolor sau aproape incolor și se conservă mai bine de o săptămînă în vase închise, de preferință ferit de lumină și de căldură excesivă. Dacă unul dintre reactivii folosiți la preparare este impur, amestecul este colorat și nu trebuie să fie întrebuințat.

TEHNICĂ DE ETALONARE ȘI ETALOANE

Etalonarea aparatului cu care se lucrează se face cu o scară de etalonare conținînd cantități cunoscute de colesterol — substanță pură. Prepararea scării etalon se face în eprubete de 16/160 mm, în care se pipetează 0,2 ; 0,4 ; 0,6 ; 0,8 ; și 1,0 ml dintr-o soluție cloroformică de colesterol de 100 mg% și se evaporă cloroformul la 100°. În condițiile de lucru ale metodei, aceste etaloane corespund la 100, 200, 300, 400, 500 mg colesterol la 100 ml. Asemenea etaloane se pot conserva închise cu dopuri de plută staniolate ferite de lumină.

În fiecare eprubetă din seria de etaloane se măsoară (de preferință cu biureta) 4,8 ml din reactivul unic și apoi se adaugă cu o micropipetă (de preferință între două semne), 0,2 ml apă distilată ; se agită bine, pînă se dezvoltă culoarea, și apoi se introduce într-un vas cu apă avînd temperatura de 20—30°. După 20 de minute de la adăugarea apei (timp necesar ajungerii culorii la maturitate), se face determinarea fotometrică în cuve cu grosimea stratului de 1 cm, cu filtrul roșu (S_{61}), folosind ca martor reactivul unic. Diagrama-etalon, construită cu datele obținute la determinare, arată că extincțiile și concentrațiile corespunzătoare respectă legea Lambert-Beer (fig. 1) și, deci, se poate folosi, pentru calcule, factorul de pantă. Cu ajutorul lui se poate întocmi tabelul de concentrații-extincții care servește la stabilirea concentrației colesterolului seric determinat.

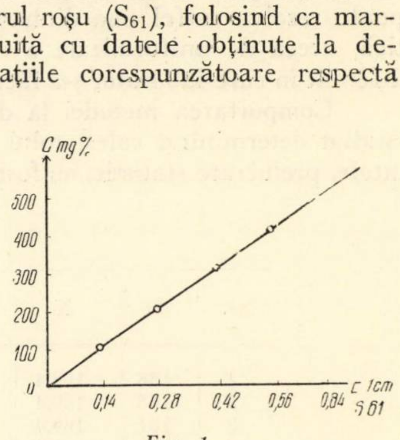


Fig. 1.

DATELE STATISTICE ASUPRA METODEI

Pentru verificarea metodei s-a efectuat determinarea colesterolului, așa cum s-a descris, în 10 etaloane de colesterol de 200 mg%. Datele obținute și prelucrarea lor statistică sînt inserate în tabelul II. Datele prelucrării statistice arată că variabila *t*, dependentă de abaterea determinărilor, de eroarea medie pătratică și de numărul de determinări, este mai mică decît aceeași variabilă calculată pentru probabilitatea de 95%, ceea ce înseamnă că metoda nu este afectată de nici o eroare sistematică.

Tabelul II

Nr.	X	Xi	X – Xi	(X – Xi)²	
1	200	200,65	+0,67	0,448 9	$\bar{x}$ = 199,979
2	200	200,65	+0,67	0,448 9	s^2 = 21,7156
3	200	193,34	–5,94	35 283 6	s = 4,66
4	200	207,36	+7,38	54,464 4	s_x = 1,55
5	200	207,36	+7,38	54 464,4	t = 0,013
6	200	193,94	–5,94	35,283 6	n = 10
7	200	200,65	+0,67	0,448 9	P (95 %) = 2,26
8	200	200,65	+0,67	30,448 9	ts_x = 3,50
9	200	193,94	–5,94	35,283 6	$t < ts_x$
10	200	193,94	+0,67	0,448 9	A = 199,98±3,50

TEHNICA DOZĂRII COLESTEROLULUI SERIC FĂRĂ EXTRACȚIE

În eprubete de 16/160 mm se măsoară (de preferință cu biureta) 4,8 ml reactiv unic. Cu o micropipetă se adaugă 0,2 ml din serul nehemolizat care se analizează și se agită imediat, pînă ce amestecul se colorează. (Agitarea imediată este necesară pentru ca reactivul să nu distrugă proteinele serului sanguin la suprafața de contact, colorîndu-le.) După aceea, eprubeta se introduce într-un vas cu apă la temperatura de 20—30°. După 20 de minute de la adăugarea serului se face determinarea fotometrică în cuve cu grosimea stratului de 1 cm, cu filtrul roșu (S_{61}), folosind ca martor reactivul unic. Rezultatele se obțin din tabelul de concentrații-extincții întocmit în acest scop.

Dacă se introduce unul dintre etaloanele de colesterol în seria de determinări, se poate verifica în orice moment dacă s-au respectat condițiile de lucru indicate de metodă. Mai mult, etaloanele realizate, așa cum s-a arătat, pot fi folosite pentru verificarea metodei în orice laborator. Se poate rezolva astfel una dintre cele mai importante probleme pentru practică, aceea de uniformizare a rezultatelor determinărilor colesterolului, indiferent în care laborator s-a făcut determinarea.

Comportarea metodei la determinarea colesterolului seric în serie s-a studiat determinînd colesterolul pe 10 probe din același ser sanguin. Rezultatele, prelucrate statistic, au fost inserate în tabelul III.

Tabelul III

Nr.	Xi	X̄	X̄ – Xi	(X – Xi)²	X = 169,4
1	168	169,4	+1,4	1,96	s^2 = 28,225
2	168	169,4	+1,4	1,96	s = 5,15
3	161	169,4	–8,4	70,56	s_x = 1,71
4	175	169,4	+5,4	29,16	t = 2,57
5	175	169,4	+5,4	29,16	ts_x = 4,16
6	168	169,4	–1,4	1,96	n = 10
7	168	169,4	–1,4	1,96	P (95 %) = 2,26
8	161	169,4	–8,4	70,56	$t < ts_x$
9	175	169,4	+5,4	29,16	
10	175	169,4	+5,4	29,16	X = 169,4 ± 4,16

Şi în acest caz, variabila *t* are o valoare mai mică decît aceeaşi variabilă calculată pentru probabilitatea de 95% în cazul celor 10 determinări ts_x, ceea ce arată că metoda nu este afectată de nici o eroare sistematică.

COMPARAREA METODEI CU METODE CE FOLOSESC EXTRACŢIA

Se pune problema dacă la determinarea colesterolului fără extracţie nu intervin factori care interferă cu reacţia de culoare, ceea ce ar da naştere la erori. Pentru rezolvarea acestei probleme era necesar să se facă determinări de colesterol seric cu şi fără extracţie şi să se compare rezultatele. S-a apelat în acest scop la metodele prin extracţie uzuale : Grigaut, Bloor-Kundson şi Neuschloss. Pentru determinări s-au folosit seruri sanguine normale nehemolizate, precum şi două seruri icterice.

Metodele prin extracţie au fost modificate astfel încît extractul final să corespundă la 0,2 ml ser sanguin. Acest extract s-a evaporat complet în vase conice şi asupra reziduului s-a aplicat reacţia de colorare cu reactiv unic, după procedeul menţionat la etalonare. Procedînd aşa, s-au îndepărtat erorile care s-ar fi putut datori sistemelor diferite de colorare. În acest fel, valorile obţinute sînt dependente numai de extracţie. În paralel s-au făcut şi determinările fără extracţie, iar rezultatele au fost consemnate în tabelul IV.

Tabelul IV

Metodele	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Reactiv unic	234	188	208	148	302	222	316	168	269	369
Grigaut	234	188	202	148	*196*	222	304	162	*240*	369
Neuschloss	176	126	156	112	131	154	254	112	169	294
Bloor	197	147	176	127	169	177	289	141	196	304

Datele prezentate în tabelul IV arată că metoda Grigaut dă rezultate identice sau foarte apropiate de cele obţinute prin metoda fără extracţie, pe cînd celelalte metode dau rezultate mai mici. În cazul metodei fără extracţie nu apar factori care ar falsifica rezultatele, în afară de cazul serurilor icterice, unde se obţin rezultate mai mari faţă de metoda Grigaut (Probele 5 şi 9).

DOZAREA COLESTEROLULUI ÎN CAZUL SERURILOR ICTERICE

Rezultatele mai mari obţinute prin metoda fără extracţie, în cazul serurilor icterice, arată că bilirubina reacţionează cu reactivul unic. În prezenţa acestui reactiv, ea se colorează iniţial în roşu, apoi în albastru-verzui ; şi poate falsifica rezultatele determinării colesterolului seric. Experienţele efectuate cu bilirubină pură, în diferite proporţii, arată că, în condiţiile acestei metode, 1 mg bilirubină este echivalent cu circa 8,25 mg colesterol. Pentru serurile cu bilirubină normală (0,2—0,8 mg%) eroarea este atît de mică (1,6—7 mg), încît nu are semnificaţie pentru clinică. În hepatitele cu bilirubinemii crescute, eroarea poate deveni importantă.

Tot experimental s-a constatat că extincțiile fotometrice, în cazul serurilor hiperbilirubinemice, nu sînt egale cu suma extincțiilor corespunzătoare colesterolului și bilirubinei luate separat. De aceea, în cazul serurilor icterice, determinarea colesterolului nu se poate face decît prin extracție. Expunem această metodă, așa cum o aplicăm noi, obținînd rezultate foarte bune.

În afară de reactivul unic, la această determinare se mai folosește eter etilic p.a. și alcool sodat preparat din :

Alcool etilic p. a.	55,5 ml
Apă distilată	44,5 ml
Hidroxid de sodiu sol. 33%	1,0 ml

Tehnica determinării este următoarea : în pîlnia Grigaut, sau într-o pîlnie de separație de dimensiuni asemănătoare, se pipetează 0,2 ml ser, se adaugă alcool sodat pînă la semnul inferior (15 ml), se astupă cu dopul rodat și se agită prin răsturnare de 4—5 ori, cu precauție, pentru a nu se produce pierderi. Se adaugă apoi eter etilic pînă la semnul superior, se astupă cu dopul rodat și se agită din nou, prin răsturnare de 4—5 ori, cu aceleași precauții. Se așază pîlnia vertical într-o clemă și se scoate pentru o clipă dopul. După separarea straturilor (15—20 de minute), se scurge lent stratul inferior prin robinet. Se adaugă apă pînă la semnul superior și, fără a agita, se lasă în repaus pînă la separarea straturilor (10 minute). Se scurge din nou stratul inferior și se adaugă pînă la stratul superior. Se lasă în repaus pînă ce straturile se limpezesc complet. Se separă stratul inferior, iar stratul eteric se trece într-un vas conic, prin gîtul pîlniei. Pîlnia se spală în două rînduri cu cantități mici de eter, care se scurg în același vas. Eterul se evaporă complet. La reziduu se adaugă 4,8 ml reactiv unic și 0,2 ml apă distilată ; se agită bine, pînă ce se dezvoltă culoarea și se răcește într-un vas cu apă avînd temperatura cuprinsă între 20—30°. După 20 minute se face determinarea fotometrică în cuve cu grosimea stratului de 1 cm, cu filtrul roșu (S_{61}), folosind ca martor reactivul unic.

Notăm că serurile hiperbilirubinemice se pot distinge făcînd testarea prin metoda Gromașevskaia-Gette, care constă în tratarea a 3 picături de ser cu 1,5 ml soluție de acid tricloracetic 10% și încălzire pe flacără sau în baia de apă în fierbere. Precipitatul format se observă la lumina zilei, direct sau reflectat într-o oglindă. Un precipitat alb sau alb-cenușiu corespunde la 0,2—0,7 mg bilirubină % ; dacă culoarea acestuia este slab verzuie, corespunde la 0,7—12 mg % ; culoarea verde indică valori între 1,2—3 mg % ; dacă concentrația bilirubinei depășește 3 mg %, culoarea este verde-albastră. Cantitățile crescute de bilirubină se pot sesiza și la agitarea serului cu reactiv unic : la prima agitare apare o culoare roșie mai persistentă sau mai puțin persistentă, în funcție de concentrația bilirubinei serice.

CONCLUZII

Reactivul unic preparat din acid acetic, anhidridă acetică și acid sulfuric, în proporție de 3 : 3 : 1 în volume, a permis elaborarea unei tehnologii simple și precise pentru determinarea colesterolului seric fără extracție. Proporțiile componentelor reactivului unic sînt astfel alese, încît culoarea rezultată din reacție are o stabilitate suficientă (cel puțin 30 de minute) pentru a se putea face determinări în serii mari.

Pentru etalonări şi pentru verificarea respectării condiţiilor de lucru se propun etaloane de colesterol substanţă-pură. Asemenea etaloane, preparate industrial, pot fi folosite pentru controlul aplicării metodei în orice laborator.

Concentraţiile mari de bilirubină serică, pentru care se propune o tehnică de apreciere, influenţează valorile rezultatelor. În acest caz, se va aplica determinarea prin extracţie, efectuată cu 0,2 ml ser sanguin, colorarea făcîndu-se cu reactivul unic.

Precizia metodei şi simplitatea ei sînt recomandabile. În determinările în serie, durata unei determinări nu depăşeşte 3 minute.

BIBLIOGRAFIE

1. APREOTESEI C., ŞTEFĂNESCU O., VASILIAD PAULA — Consideraţii asupra determinării colesterolului sanguin prin metoda Vincent, *Rev. sanit. milit.*, 1963, nr. 5, p. 805.
2. APREOTESEI C. — Dozarea colesterolului total în serul sanguin. Metoda Vincent modificată. *Rev. Sanit. milit.*, 1964, nr. 5, p. 833—835.
3. ETIENNE G., PAPIN P. J., RENAULT H. — Une methode simple de dosage du cholesterol total par voie automatique, *Ann. Biol. clin.*, 1963, vol. 21, nr. 10—12, p. 851—854.
4. GEORGESCU P., CONSTANTINESCU E. — Micrometodă pentru determinarea colesterolului sanguin total şi esterificat, *Stud. Cercet. Biochim.*, 1962, vol. V, nr. 4, p. 395.
5. ILCA C., DODICĂ C. — Metodă pentru dozarea colesterolului sanguin fără extracţie. Consfătuirea laboratorului clinic, Timişoara, 1961.
6. STEVENS JAMES SIMONS, CLEON J. GENTKOW — Medical and Public Healt Laboratory Methods, Ed. Kimpton, Londra, 1955, p. 573.
7. TĂNĂSESCU G., COSTESCU GEORGETA. — Lucrări practice de biochimie. Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1966, p. 78.

Articol intrat în redacţie 10.II.1968

Indicele de clasificare : 616.153.922—072.85

RÉSUMÉ

C. Apreotesei — CONTRIBUTION AU DOSAGE DU CHOLESTÉROL TOTAL DU SÉRUM SANGUIN

On expérimente un réactif unique pour le dosage du cholestérol sérique sans extraction. Le réactif doit former une couleur stable avec le cholestérol. Le réactif élaboré est préparé à partir d'acid acétique, d'anhydride acétique et d'acide sulfurique en proportion de 3 : 3 : 1, en volumes.

En vue des étalonnements et pour vérifier l'observation des conditions de travail, on propose des étalons de cholestérol substance pure. Ils peuvent être utilisés aussi pour le contrôle de l'application de la méthode dans n'importe quel laboratoire.

La technique de travail est très simple et consiste en deux mensurations du volume et une détermination photométrique.

Les concentrations élevées de bilirubine dénaturent les résultats. En ce cas, on effectue une extraction du cholestérol au moyen de la méthode de Grigaut modifiée et la coloration à l'aide du réactif unique.

On souligne que la précision de la méthode et sa simplicité sont remarquables. Dans les déterminations en séries, la durée d'une détermination ne dépasse pas 3 minutes.

ZUSAMMENFASSUNG

C. Apreotesei — ZUR MENGENMÄSSIGEN BESTIMMUNG DES GESAMTCHOLESTEROLS IM BLUTSERUM

Es wird ein einheitliches Reagens zur Blutcholesterolbestimmung ohne Extraktion erprobt. Das Reagens soll mit dem Cholesterol eine beständige Farbe bilden. Das erarbeitete Reagens wird aus Essigsäure, Azetanhydrid und Schwefelsäure in einem Verhältnis von 3 : 3 : 1 Volumteilen zubereitet.

Zum Zweck der Eichung und zur Überpüfung der Beachtung der Arbeitsbedingungen werden Vergleichslösungen von Cholesterol als Reinsubstanz vorgeschlagen. Diese können auch zur Kontrolle der Anwendung des Verfahrens in jedem Labor benutzt werden.

Die Arbeitstechnik ist sehr einfach und besteht aus zwei Volummessungen und einer photometrischen Bestimmung.

Hohe Bilirubingehalte fälschen die Ergebnisse. In diesem Fall soll eine Extraktion des Cholesterols mittels der abgeänderten Grigautschen Methode erfolgen und die Färbung mit dem einheitlichen Reagens durchgeführt werden.

Es wird die Genauigkeit und Einfachkeit des Verfahrens unterstrichen. Bei Reihenbestimmungen geht die Dauer einer Bestimmung nicht über 3 Minuten hinaus.

SUMMARY

C. Apreotesei — CONTRIBUTIONS TO THE DOSAGE OF TOTAL CHOLESTEROL IN THE BLOOD SERUM

A unique reactive is experimented for the dosage of serum cholesterol without preliminary extraction. The reactive should give a stable colona in the presence of cholesterol. This reactive is made of acetic acid, acetic anhydride and sulphuric acid (3 : 3 : 1) v/v.

For the verification of working concentrations the author suggests the use of pure cholesterol that could also be employed in the control of the method in any laboratory.

The technique is very simple and consists in two volume measurements and one photometric determination.

High concentration of bilirubin will give erroneous results.

In these cases, an extraction of cholesterol will be made by the modified Grigaut method and the colour reaction will be made with the above mentioned reactive.

It is shown that the precision and the simplicity of the method are remarkable. In serial determinations of cholesterol the duration for a sample does not exceed 3 minutes.

РЕЗЮМЕ

К. Апреотесей — К ВОПРОСУ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Автор подверг экспериментальному исследованию реактив для количественного определения сывороточного холестерина без метода вытяжки. Реактив должен давать стойкую окраску при наличии холестерина. Этот реактив готовится из уксусной кислоты, ускусного ангидрида и серной кислоты в пропорции 3:3:1-объемов.

Для эталонирования и для проверки соблюдения надлежащих условий работы, автор предлагает пользоваться эталонами холестерина в форме чистого вещества. Эти эталоны могут быть использованы также и для контроля применения метода в любой лаборатории.

Техника работы весьма простая и состоит из 2 измерений объема с последующим фотометрическим определением.

Большие количества билирубина могут фальсифицировать результаты. В этих случаях производится вытяжка холестерина при помощи видоизмененного метода Григо, а окраска — при помощи единого реактива.

Автор подчеркивает точность и простоту метода. При серийных определениях продолжительность каждого определения не превышает 3 минут.

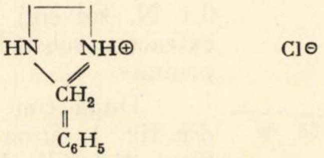
FARMACIA
vol. XVI, nr. 6, anul 1968

Dozarea spectrofotometrică în ultraviolet a produsului Tolazolin din comprimate şi soluţii injectabile

VERA GEORGESCU-PAZARINA, ANA COSMIN

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Produsul românesc Tolazolin, cunoscut în terapeutică sub denumirea de Perifen, Divascol, Prisol sau Vasodilatant, este clorhidratul de 2-benzil-2-imidazolin, cu formula :



Tolazolinul este un vasodilatator periferic cu acţiune adrenolitică şi parasimpaticomimetică, fiind indicat în tulburările vasculare periferice, acrocianoză şi arterite.

Produsul se prezintă sub formă de comprimate a 25 mg şi soluţie injectabilă în fiole a 10 mg/ml.

Pentru determinarea acestui produs în literatura de specialitate sînt descrise o serie de metode gravimetrice, volumetrice sau fotometrice.

Farmacopeea americană (1) prevede dozarea gravimetrică sub formă de picrat, un procedeu destul de laborios.

B. Budesinsky şi E. Vaničkova (2) precipită substanţa sub formă de iodobismutat de potasiu, titrînd excesul de iodobismutat cu complexon III.

I. Bayer (3) şi E. Posgay (4) utilizează metoda în mediu neapos cu acid percloric în acid acetic la diferiţi indicatori, ca violetul de genţiana, Sudan III sau albastrul de bromfenol.

S. C. Slack (5) şi J. Vachek (6) propun metode fotometrice, bazate pe formarea unor complecşi, la anumite pH-uri, cu nitroprusiat de sodiu sau metiloranj.

Norma internă prevede, pentru determinarea Tolazolinului din comprimate, extracţie cu alcool, distilarea alcoolului, dizolvarea reziduului în cloroform şi titrarea cu acid percloric la tropeolin 00, iar pentru soluţiile injectabile, determinarea argentimetrică a ionului clor.

Unele dintre metodele citate în literatură sînt laborioase, iar cele în mediu neapos nu dau viraje suficient de nete la indicatorii prevăzuţi.

Ţinînd seama de structura moleculară a Tolazolinului şi întrucît în literatură nu există date referitoare la spectrul de absorbţie în ultraviolet a acestui produs, ne-am propus studierea spectrului său de absorbţie, în vederea stabilirii unei metode mai specifice de dozare.

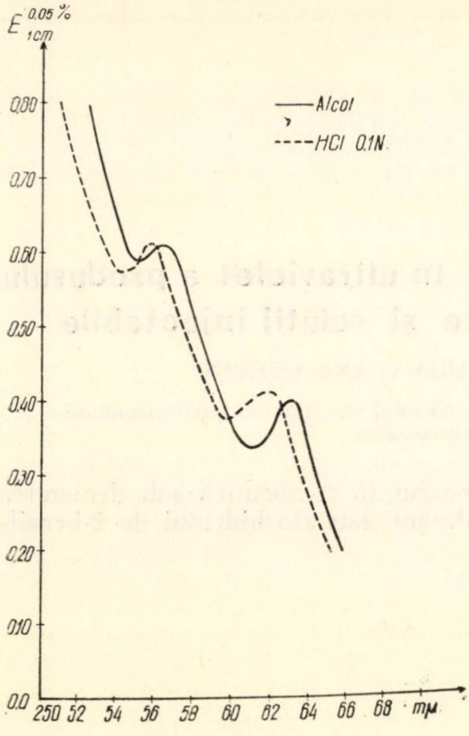


Fig. 1

Este ştiut că spectrele de absorbţie ale aceleiaşi substanţe pot diferi foarte mult între ele, cînd substanţa este dizolvată în diferiţi solvenţi, chiar şi atunci cînd între solvent şi substanţa respectivă nu au loc interacţiuni chimice. Din încercările efectuate cu diverşi solvenţi (alcool, acid clorhidric 0,1 N, hidroxid de sodiu 0,1 N şi apă), în domeniul de lungimi de undă de la 250 la 400 mμ, am constatat că substanţa prezintă două maxime şi două minime, acestea variind în funcţie de solvent. În vederea stabilirii metodei de dozare ne-am oprit asupra curbelor spectrale în alcool etilic 95° şi acid clorhidric 0,1 N, solvenţi avantajoşi şi pentru extracţia substanţei active din comprimate.

După cum rezultă din graficul din fig. 1, curba spectrală de absorbţie a Tolazolinului în alcool etilic de 95° prezintă două maxime la lungimile de undă de 257 mμ cu $E^{1\%}_{1\,cm}$ = = 12,5 şi la 263,5 mμ cu $E^{1\%}_{1\,cm}$ = 8,2.

Curba de absorbţie în acid clorhidric 0,1 N prezintă de asemenea două maxime la lungimile de undă de 256 mμ cu $E^{1\%}_{1\,cm}$ = 12,1 şi la 262 mμ cu E $^{1\%}_{1\,cm}$ 8,0 (tabelul I).

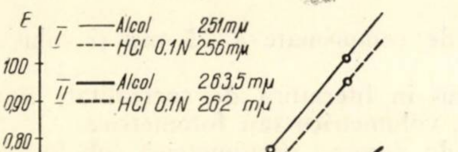


Fig. 2

De asemenea s-au stabilit, în cei doi solvenţi, valorile extincţiilor în funcţie de concentraţii la maximele respective, de unde rezultă că este respectată legea Lambert-Beer (fig. 2).

Prezenţa a două maxime în curba spectrală a Tolazolinului permite caracterizarea purităţii substanţei, prin factorul care reprezintă raportul extincţiilor la cele două maxime : valoarea raportului este de 1,52

Tabelul I

Solvent	λ	s_m	$E^{1\%}_{1cm} = M \pm t\alpha . s_m$
Alcool	257 mμ	0,088	12,50 ± 0,20
Alcool	263,5 mμ	0,075	8,20 ± 0,17
HCl 0,1 N	256 mμ	0,084	12,10 ± 0,19
HCl 0,1 N.	262 mμ	0,073	8,00 ± 0,17

în alcool şi 1,51 în acid clorhidric 0,1 N. Experimentările efectuate, atît pe o şarjă din import, cît şi pe diferite şarje de substanţă sintetizată în ţara noastră au arătat că raportul s-a situat în următoarele limite :

$$\text{în alcool } 1{,}51 < \frac{E_1}{E_2} < 1{,}53$$

$$\text{în acid clorhidric } 0{,}1 \text{ N } 1{,}50 < \frac{E_1}{E_2} < 1{,}52$$

Curbele spectrale, o dată stabilite, procedeul poate fi aplicat la dozarea substanţei din comprimate şi din soluţii injectabile.

Dozarea tolazolinului în comprimate. Pentru punerea la punct a tehnicii de lucru, în cazul comprimatelor, s-au efectuat amestecuri cu excipienţii folosiţi la prepararea comprimatelor şi s-a constatat că ei nu interferează determinarea în alcool de 95° la lungimea de undă respectivă.

Tehnica de lucru. Se cîntăreşte exact o cantitate din pulberea de comprimate, echivalentă cu greutatea unui comprimat într-un balon cotat de 100 ml. Se adaugă 30 ml alcool, se agită 1 minut, se completează cu alcool şi se filtrează prin hîrtie de filtru cantitativă. Se citeşte extincţia soluţiei filtrate la 257 mμ, folosind cuve de cuarţ de 1 cm grosime, iar ca lichid de compensaţie, alcoolul etilic de 95°. Pentru calcul se foloseşte formula : $g/\text{comprimat} = \frac{E \cdot M}{12{,}5 \cdot g}$, unde :

E = extincţia probei de analizat

M = greutatea medie a comprimatelor

$12{,}5 = E^{1\%}_{1cm}$ la 257 mμ

g = greutatea luată în lucru

Rezultatele obţinute sînt înscrise în tabelul II.

Tabelul II

Dozarea Tolazolinului din comprimate (25 mg/comprimat)

Nr. crt.	Cantitatea găsită (mg/comprimat)	Eroare faţă de medie	Observaţii
1.	24,6	−0,21	
2.	24,9	+0,09	
3.	24,8	−0,01	M. = 24,81
4.	24,0	+0,19	$S_M = \pm 0{,}086$
5.	24,3	−0,51	S = 0,266
6.	24,6	−0,21	α = 0,95
7.	24,7	−0,11	t/α = 2,26
8.	24,9	+0,09	A = 24,81 ± 0,19
9.	25,1	+0,29	
10.	25,2	+0,39	

Dozarea Tolazolinului din soluţii injectabile : s-a folosit soluţia injectabilă de Tolazolin 1% în fiole a 1 ml. 1 ml soluţie injectabilă se introduce într-un balon cotat de 25 ml, se completează cu alcool etilic de 95° şi se citeşte extincţia soluţiei la lungimea de undă de 257 mμ. Pentru calcul se foloseşte formula : $g/ml = \frac{E}{12,5 \cdot 4}$.

Rezultatele obţinute sînt înscrise în tabelul III.

Tabelul III

Dozarea Tolazolinului din soluţii injectabile (10 mg/ml)

Nr. crt.	Cantitatea găsită în mg/ml	Eroarea faţă de M	Observaţii
1.	9,82	−0,12	
2.	9,85	−0,09	M = 9,94
3.	10,21	+0,27	$S_M = \pm 0,045$
4.	10,08	+0,14	$S = \pm 0,14$
5.	9,79	−0,15	$\alpha = 0,95$
6.	9,75	−0,19	$t\alpha = 2,26$
7.	10,02	+0,08	$A = 9,94 \pm 0,10$
8.	10,00	+0,06	
9.	9,92	−0,02	
10.	9,95	+0,01	

Determinările s-au efectuat cu un spectrofotometru VS 1 (Zeiss Jena), folosind cuve de cuarţ de 1 cm.

CONCLUZII

S-a stabilit curba spectrală de absorbţie în ultraviolet a Tolazolinului, care prezintă, atît în alcool etilic de 95°, cît şi în acid clorhidric 0,1 N, două maxime şi două minime :

În alcool $E_{1\,cm}^{1\%}$ la 257 mμ = 12,5 ± 0,20 şi la 263,5 mμ = = 8,2 ± 0,17

În acid clorhidric 0,1 N $E_{1\,cm}^{1\%}$ la 256 mμ = 12,1 ± 0,19 şi la 262 mμ = = 8,0 ± 0,17

Extincţiile specifice precum şi raportul extincţiilor la cele două maxime, permit dozarea, identificarea şi caracterizarea purităţii produsului.

Metoda spectrofotometrică în ultraviolet, stabilită de noi, este specifică şi simplă.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — U.S.P. XV, p. 754.
2. BUDESINSKY B., VANIČKOVA E. — *Ceskoslov. Farm.*, 1956, nr. 5, p. 77.
3. BAYER I., POSGAY E. — *Pharm. Zentralhalle*, 1957, nr. 96, p. 561.
4. POSGAY E., KOVACS — *Gyogyszerezet*, 1962, nr. 6, p. 336.
5. SLACK S. C., MADER W. J. — *J. amer. pharm. Ass. Sci.*, 1957, ed. 46, p. 752.
6. VACKEK J., SVATEK E. — *Ceskoslov. Farm.*, 1964, vol. 13, nr. 9, p. 463.

Indicele de clasificare : 615.717—07 : 545.822

RÉSUMÉ

Vera Georgesco-Pazarina, Ana Cosmin — LE DOSAGE SPECTROPHOTOMÉTRIQUE EN U.V. DU PRODUIT TOLAZOLINE EN COMPRIMÉS ET SOLUTIONS INJECTABLES

Les auteurs ont élaboré une methode de dosage photométrique en U. V. du produit Tolazoline en comprimés et solutions injectables. La courbe spectrale d'absorption établie dans l'alcool et l'acide chlorhydrique présente deux maxima et deux minima.

On montre que les extinctions spécifiques et le rapport des extinctions aux deux maxima permettent le dosage, l'identification et la caractérisation de la pureté du produit. On souligne que la méthode est simple et spécifique.

ZUSAMMENFASSUNG

Vera Geogescu-Pazarina, Ana Cosmin — SPEKTROPHOTOMETRISCHE BESTIMMUNG IM ULTRAVIOLETTLICHT DES ERZEUGNISSES TOLAZOLIN IN TABLETTEN UND INJEKTIONSLÖSUNGEN

Verfasserinnen erarbeiteten eine spektrophotometrische Bestimmungsmethode im Ultraviolettlicht des Erzeugnisses Tolazolin in Tabletten und Injektionslösungen. Die in Alkohol und Salzsäure ermittelte spektrale Absorptionskurve weist zwei Maxima und zwei Minima auf.

Es wird gezeigt. dass die spezifischen Extinktionen und das Verhältnis der Extinktionen an den zwei Maxima eine Dosierung, Identifizierung und Beurteiligung der Reinheit des Erzeugnisses gestatten. Es wird betont, dass das Verfahren einfach und spezifisch ist.

SUMMARY

Vera Georgescu-Pazarina, Ana Cosmin — ULTRA-VIOLET SPECTROPHOTOMETRIC DOSAGE OF „TOLAZOLIN" FROM TABLETS AND INJECTABLE SOLUTIONS

The authors established a Method for the Ultra-Violet Spectrophotometric dosage of „Tolazolin" from Tablets and injectable solutions. The spectral curve of absorption made in alcohol and in clorhydric acid shows two maxima and two minima.

It is shown that specific extinctions and the ratio of extinctions of the two maxima allows for the dosage, identification and characterization of the purity of this substance.

The authors stress the specificity and the simplity of the method.

РЕЗЮМЕ

Вера Дэкорджеску-Пазарина, Анна Космин — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ ЛУЧЕЙ ПРЕПАРАТА ТОЛАЗОЛИНА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В ТАБЛЕТКАХ И РАСТВОРЕ ДЛЯ ВПРЫСКИВАНИЙ

Авторы разработали метод спектрофотометрического количественного определения с применением ультрафиолетовых лучей препарата толазолина, содержащегося в таблетках и растворах для впрыскиваний. В кривой спектра абсорбции, установленной в алкоголе и соляной кислоте, отмечаются две максимальные и две минимальные точки.

Указывается, что специфические вытяжки и отношение вытяжек в 2 максимальных точках позволяют производить количественное определение, идентификацию, а также и чистоту препарата. Подчеркивается, что предлагаемый метод является простым и специфическим.

REFERATE

ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ ŞI STABILITATEA SOLUŢIILOR APOASE DE ACID BORIC, D. Georch, M. Sarsunova, B. Schubertova, Cs. Farm., 1967, vol. 16, nr. 7, p. 359—364

Autorii studiază calitatea soluţiei de acid boric din punct de ved**e**re microbiologic şi chimic. S-au experimentat soluţii de acid boric (ČsP) ca atare, sterilizate sau conţinînd un amestec de Nipagin-Nipasol (2 : 1) în concentraţie 1 : 1 000 şi Septonex 1 : 20 000 (bromură de carbetoxipentadecil-trimetilamoniu). Acţiunea antimicrobiană a fost testată pe suşe de *Esch. coli, B. subtilis, Epidermophyton inguinale* şi *Trichophyton gypseum*, precum şi pe suşe de *Candida albicans, Aerobacter aerogenes* şi *Pseudomonas aeruginosa*, pe o perioadă de 6 săptămîni, flacoanele fiind deschise săptămînal, iar timp de 10 zile zilnic. Acţiunea antiseptică a acidului boric ca atare şi în soluţie sînt comparabile numai în cazul cînd soluţia este păstrată în condiţii aseptice.

Autorii ajung la concluzia că soluţia de acid boric trebuie concentrată prin adaos de 0,005% Septonex sau 0,1% pulbere conservantă, primul fiind mai activ ; din aceste motive, autorii sugerează ca în ediţia a 3-a a Farmacopeei cehe să nu se includă soluţia de acid boric 3%.

E. Savopol

MEDICAMENTE DE UZ RECTAL ŞI VAGINAL. NOTA II. METODE DE VERIFICARE A CALITĂŢII, M. Chalabala, I. Lichnerova, Čs. Farm., 1967, vol. 16, nr. 6, p. 293—297

În această notă, autorii prezintă metodologia de control a supozitoarelor rectale şi vaginale propusă de diferiţi autori în lucrări mai recente (50 date bibliografice). Se discută metodele pentru controlul chimic în vederea determinării indicelui de aciditate, saponificare, esterificare, iod, hidroxil, acetilare, precum şi a stabilirii nesaponificabilului şi metodele pentru controlul fizic.

În ceea ce priveşte controlul fizic, sînt prezentate schiţe ale aparaturii şi principiul metodelor de determinare a constantelor bazei de supozitor (punct de fuziune, de picurare, de congelare, densitate, consistenţă) şi a supozitoarelor (punct de deformare după Krowczynski şi după Setnikar, anusul artificial Erweka, viteză de topire la 37° după Siegfried, rezistenţă după Erweka şi după Kaminski).

Nu sînt date limite de admisibilitate şi nici nu se fac propuneri.

E. Savopol

R E C E N Z I I

APOTHECARIES OF LONDON A HISTORY 1617—1967 (FARMACIŞTII. O ISTORIE A SOCIETĂŢII FARMACIŞTILOR DIN LONDRA, 1617—1967)

Dr. W. S. C. Copeman

Pergamon Press, 1967

Această lucrare comemorativă a fost publicată cu prilejul sărbătoririi celei de a 350-a aniversări de la acordarea Privilegiului regal Venerabilei Societăţi a Farmaciştilor din Londra, de către regele Iacob al VI-lea al Scoţiei şi I al Angliei. Ea conţine o scurtă analiză a activităţii desfăşurate de această Societate în perioada 1617—1967.

Lucrarea începe cu o prezentare a evoluţiei profesiunii medicale, în cursul evului mediu, această profesiune înglobînd iniţial şi pe aceea de farmacist, de care se diferenţiază ulterior. În jurul anului 1617, farmaciştii „Apothecarii", erau incluşi în breasla băcanilor, deoarece se ocupau, atît cu vînzarea medicamentelor, cît şi a mirodeniilor, parfumurilor etc.

În cadrul acestei bresle, farmaciştii constituiau o categorie de specialişti, care se ocupau cu combinarea şi distribuirea drogurilor şi preparatelor medicinale, astfel încît, în 1617, farmaciştii, conduşi de dr. Gideon de Laune, cer şi obţin de la Iacob I Privilegiul regal, care permite constituirea lor într-o corporaţie de sine stătătoare, numită „Venerabila Societate a Farmaciştilor din Londra".

Lucrarea menţionează apoi etapele mai importante din activitatea acestei societăţi, crearea unui sediu, a unui laborator de preparate galenice, a unei grădini botanice în care, printre altele, s-au plantat patru cedri din Liban. Sînt comentate neînţelegerile cu medicii pentru practica nepermisă a medicinei şi afirmarea cu autoritate pe plan ştiinţific mondial a profesiunii de farmacist.

În lucrare sînt prezentate cîteva figuri ilustre de farmacişti englezi : Gideon de Laune, întemeietorul Societăţii ; John Parkinson, remarcabil botanist ; James Petiver, botanist şi entomolog ; poetul John Keats şi, în epoci mai recente, biochimistul Sir Charles Dodd şi chirurgul farmacist Sir Arthur Porritt.

Lucrarea beneficiază de o excelentă prezentare, cuprinzînd un număr important de reproduceri de documente şi fotografii, de natură a interesa în mod deosebit pe cititor.

Matilda Rosetti

UREA AS A PROTEIN SUPPLEMENT. (UREEA CA SUPLIMENT PROTEIC)

Editat de Michael Briggs

Pergamon Press, 1967

Lucrarea „Ureea ca supliment proteic", întocmită de un numeros colectiv de autori, sub coordonarea lui Michael Briggs, cercetează multilateral problema utilizării ureei ca supliment proteic în alimentaţia animalelor.

Problema prezintă deosebit interes din punct de vedere economic, deoarece creșterea rapidă a populației globului în epoca actuală impune acut noi rezolvări ale problemei alimentației, legate de posibilitatea transformării în principii alimentare, a unor substanțe minerale sau organice, care pînă în prezent nu erau utilizate în acest scop.

Printre acestea s-a constatat că se află și ureea, care poate servi în bune condiții, în hrana rumegătoarelor, ca sursă de azot proteic, datorită transformării ei, sub acțiunea microorganismelor din rumenul rumegătoarelor, în proteine asimilabile pentru organismul animal. Se asigură astfel creșterea masei corporale a animalului, care este utilizat apoi în alimentația umană.

Lucrarea cuprinde o primă parte, în cadrul căreia se prezintă istoricul și procedeul de fabricație a ureei și se discută rolul ei în alimentație, subliniindu-se posibilitatea utilizării ureei și a altor compuși azotați neproteici în alimentația rumegătoarelor, datorită transformării lor în proteine proprii organismului acestor animale. Se consideră că utilizarea sistematică a ureei în alimentația rumegătoarelor ar putea contribui la simplificarea problemei crizei de proteine alimentare pe plan mondial.

În partea a doua, autorii studiază efectele ureei asupra fiziologiei rumegătoarelor, ajungînd la concluzia că sub acțiunea microorganismelor din rumenul rumegătoarelor, azotul ureic se poate transforma în azot proteic, în condiții convenabile. La rumegătoare, datorită anumitor particularități structurale și funcționale ale mucoaselor nivelurilor superioare ale tubului digestiv (gură, rumen), se realizează un ciclu al circulației ureei, care permite utilizarea ei optimă, în procesul de formare de proteine pe seama azotului ureic.

În partea a III-a se cercetează eficiența ureei ca supliment proteic în alimentația anumitor categorii de rumegătoare. Se constată că, în alimentația bovinelor, ureea poate fi utilizată cu succes ca înlocuitor parțial al proteinelor alimentare, fără modificări vizibile ale calității cărnii provenite de la aceste animale, dacă rațiile alimentare sînt corect echilibrate din punct de vedere nutrițional. De asemenea, prezența ureei în alimentația vacilor de lapte, nu modifică nici caracterele organoleptice, nici componența chimică a laptelui obținut. Ureea mai poate fi utilizată în bune condiții și în hrana bivolilor, oilor etc. Se înțelege că posibilitatea utilizării ureei ca sursă de proteine este influențată sensibil și de celelalte componente ale rației alimentare a animalelor, putindu-se stabili experimental rații în care proporțiile ingredientelor să fie optime.

În partea a patra se discută importanța ureei în dieta animalelor nerumegătoare și chiar a omului. Deși se constată că și la unele nerumegătoare are loc o anumită transformare a azotului ureic în azot proteic, rolul ureei în alimentația acestor viețuitoare nu este apreciat ca important.

Matilda Rosetti

doctor farmacist, laboratorul de biochimie și medicamente biologice.
Facultatea de farmacie, București

ANALIZA ORGANICĂ, CU APLICARE MAI ALES LA SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE

Prof. Dr. **R. Pohludek-Fabini** și dr. **Th. Beyrich**

Editura Academiei Geest & Portig, 1967, Leipzig

Tratatul „Analiza organică", de prof. dr. R. Pohludek-Fabini și dr. Th. Beyrich, este continuarea operei prof. dr. Karl Hugo Bauer, prelucrată ulterior de elevul său dr. Heinrich Moll, în mai multe ediții.

Această lucrare este la a 5-a editare. Este tipărită foarte îngrijit, pe hîrtie velină, avînd 735 de pagini, 22 de figuri și 69 de tabele.

„Analiza organică cu aplicare mai ales la substanțele medicamentoase" este cartea de bază a analistului și îndeosebi a farmacistului din laboratoarele de controlul medicamentelor, ea ajutînd înțelegerea principiilor pe care se bazează reacțiile calitative, reacțiile de identificare, reacțiile pentru impurități și determinările cantitative.

Clasificarea materialului este făcută pe mai multe criterii : pe grupe mari de substanțe (hidrocarburi, hidrați de carbon, proteine, grăsimi, glucozizi, alcaloizi etc.), pe conținutul substanțelor organice în elemente care se pot determina prin metode caracteristice (combinații organice cu sulf, azot, halogeni) și pe existența unor funcții în structura substanței organice (combinații hidroxi, eteri, chinone, nitro- și nitrozoderivați, amine, baze quaternare de amoniu, acizi organici și derivați etc.). Unele substanțe medicamentoase, deși nu se înrudesc chimic, sînt trecute în grupe mari, urmînd clasificarea farmaceutică : hormoni, vitamine, antibiotice.

Pentru cunoașterea acestei lucrări și stîrnirea interesului specialiștilor, menționez titlul capitolelor (fără cuprinsul fiecărui capitol) :
I. Reacții de bază ale analizei organice. II. Hidrocarburi. III. Compuși halogenați ai hidrocarburilor. IV. Compuși hidroxi. V. Eteri. VI. Chinone. VII. Cromone. VIII. Nitro- și nitrozocompuși. IX. Esteri ai acizilor azotic și azotos. X. Amine. XI. Heterocicli cu conținut de azot. XII. Baze de amoniu cuaternare. XIII. Aldehide. XIV. Cetone. XV. Acizi organici și derivați. XVI. Compuși organici cu conținut de sulf. XVII. Uree și derivați. XVIII. Purine. XIX. Hidrați de carbon. XX. Albumine. XXI. Grăsimi. XXII. Ceruri. XXIII. Uleiuri eterice. XXIV. Rășini. XXV. Glicozide. XXVI. Saponine. XXVII. Taninuri. XXVIII. Alcaloizi. XXIX. Steroizi. XXX. Hormoni. XXXI. Vitamine. XXXII. Antibiotice. XXXIII. Mic îndreptar pentru analiza substanțelor de uz terapeutic.

Am citit cu mult interes majoritatea capitolelor și am cîștigat, atît eu personal, cît și colaboratorii mei, care lucrează în controlul medicamentelor, lucrarea ajutîndu-i în lămurirea reacțiilor înscrise în farmacopee. Pentru facultățile de farmacie, care au discipline de controlul medicamentelor, această carte constituie un ghid foarte valoros, care poate sta la baza activității didactice.

Întrucît colegii Pohludek-Fabini și Beyrich solicită sugestii, în vederea îmbunătățirii edițiilor viitoare, îmi permit să răspund invitației lor. Desigur este mai ușor să faci „remarci critice" decît să scrii cărți, și colegii citați vor selecționa numeroasele sugestii, pe care probabil le-au primit, reținînd, poate, unele dintre ele.

Unele grupe de medicamente sînt mai slab reprezentate deși au o largă folosire în terapeutică, cum este cazul hormonilor și al antibioticelor. Așa, de exemplu, la hormonii peptidici se citează numai insulina, deși există și alții, unii cu structură chimică cunoscută, apreciați în terapeutică (ACTH, ocitocina, vasopresina, hormonii gonadotropi etc.). La antibiotice sînt descrise numai cele devenite clasice, în timp ce terapeutica beneficiază de un număr mult mai mare de produse.

La capitolul „alcaloizi" sugerez să se scoată substanțele depășite de progresele terapeutice (aconitina, arecolina, berberina, coniina, lobelina, veratrina). Scoaterea acestor substanțe ar da posibilitatea lărgirii altor capitole cu noile achiziții din domeniul farmaciei.

La capitolul „amine" propun să se completeze determinările cantitative cu metoda nitritometrică, înscrisă astăzi în unele farmacopee.

În activitatea practică de controlul medicamentelor predomină formele medicamentoase, față de substanțele medicamentoase. Adesea, aceeași substanță este condiționată sub formă de tablete, soluție sau suspensie injectabilă, supozitoare etc.

Probabil, din cauzele arătate, ultimul capitol este consacrat formelor medicamentoase. Acest capitol este foarte sumar tratat. Dacă s-ar dezvolta în viitoarea ediție, sau într-un volum separat, ar fi de un mare ajutor pentru farmaciști.

Îndemn pe toți colegii farmaciști-analiști să folosească această valoroasă carte.

Prof. dr. doc. **P. Ionescu-Stoian**

EXTRA FARMACOPEEA „MARTINDALE"

Ediția douăzeci și cincea — completată într-un volum, 1968

EXTRA PHARMACOPEIA MARTINDALE

Twenty fifth edition — complete in one volume

1804 p., The Pharmaceutical Press, Londra, 1967

Ediția a 25-a a lucrării Extra Pharmacopeia „Martindale" s-a pregătit într-o perioadă în care introducerea medicamentelor noi în terapeutică s-a făcut într-un ritm fără precedent.

Timp de 5 ani o echipă de specialiști a investigat o vastă literatură de specialitate, studiind farmacopeele a peste 20 de țări (printre care și România) și condicile speciale ale celor mai renumite spitale. Ei au redactat mii de rezumate (abstracte) din peste 60 de reviste medicale, chimice și farmaceutice, publicate în limba engleză, ca și din majoritatea revistelor referative apărute în diverse țări. Din întreg acest material a fost elaborată noua ediție a farmacopeei al cărui conținut este astfel întocmit încît realizează, printr-un sistem ușor de reperat o complexă și bogată sursă de informații. Pentru a-i asigura o cît mai mare actualitate, materialul a suferit multiple prelucrări și revizuiri în decursul întregului proces poligrafic, corelîndu-l cu ultimele date bibliografice (în acest fel a fost posibilă includerea datelor extrase din publicațiile apărute chiar și în ultimul trimestru al anului 1966).

O problemă deosebit de dificilă a constituit-o selecționarea materialului. Dat fiind afluxul de medicamente noi, menținerea chiar sub forma unor scurte notițe a produselor depășite, în parte, ca valoare terapeutică a comportat numeroase deliberări. Alături de această grupă de medicamente au mai fost reținute substanțele și specialitățile scoase din edițiile recente ale farmacopeei britanice ca și din formularele oficiale, dar care mai sînt încă folosite curent în alte țări.

Prima ediție a Farmacopeei a fost realizată de farmacistul englez William Martindale și a apărut în 1883, sub titlul de „Martindale's Extra Pharmacopoiea". Lucrarea, tipărită sub forma unei ediții de buzunar, conținea cca. 250 monografii de medicamente, chimicale și preparate farmaceutice dintre cele mai curente (fie că erau sau nu înscrise în Farmacopeea britanică) și a avut drept scop să constituie un îndreptar practic pentru farmaciști și medici.

Timp de încă 19 ani lucrarea este editată de către inițiatorul și fondatorul ei, iar alți 30 de ani, de către fiul acestuia, William Harrison Martindale. Începînd din 1932 sarcina publicării Farmacopeei este preluată de Pharmaceutical Society of Great Britain.

Ultima ediție, a 25-a, deși cuprinde cca. 80% mai mult material decît ediția anterioară este prezentată într-un singur volum *), format de pagină mai mare, cu textul dispus pe două coloane. Pentru a-i reduce din grosime și a fi mai ușor de manipulat s-a întrebuințat hîrtie-biblie opacă și un tipar contrastant, prelucrat după o anumită tehnică nouă pentru a-i conferi un plus de rezistență la folosire.

Înainte de a trece la grupele mari ale lucrării, Extra Pharmacopoeia Martindale cuprinde o parte introductivă alcătuită din Prefață, Lista cu titlul capitolelor în cadrul cărora sînt înscrise medicamentele axate pe acțiunea terapeutică ; Prescurtări stabilite în concordanță cu World Medical Periodicals, 3 erd Edn, 1961 ; Măsuri și greutăți exprimate în sistemul metric și în echivalentul anglo-saxon ; Greutăți atomice ale elementelor.

Partea I (1 498 pagini) conține monografiile a 2 600 substanțe și preparate farmaceutice folosite curent în terapeutică, dispuse în 169 capitole. Aranjamentul monografiilor îl urmează, în mare, pe cel adoptat în ediția anterioară. Substanțele cu acțiune farmacologică asemănătoare sau similare ca utilizare terapeutică ori farmaceutică au fost incluse, pe cît posibil, în acelaș capitol, în mod curent sub denumirea unuia din membrii cei mai importanți ai grupei. Acest sistem, deși arbitrar, a fost verificat în timp ca deosebit de util. Astfel, în capitolul de bază al agenților antipiretici și analgezici, cu reprezentantul de frunte — acidul acetilosalicilic — au fost incluse acetanilida, aloxipirina, amidopirina, cincofenul, paracetamolul, fenazona, fenilbutazona etc. Monografia substanței care formează titlul capitolului este înserată în primul loc, urmată fiind de monografiile substanțelor înrudite, dispuse în ordine alfabetică, în general, în raport cu denumirea oficializată de Farmacopeea Britanică sau, în lipsa acesteia, de alte farmacopei (S.U.A., Internațională, franceză, japoneză, Codexul britanic etc.) ; sînt enumerate apoi farmacopeele străine în care este înscris medicamentul respectiv. În continuare, fiecare monografie include denumirea chimică, formula și greutatea moleculară, după care sînt prezentate cîteva proprietăți fizico-chimice (aspect, solubilitate, stabilitate, pH etc.).

Unele capitole ating dimensiuni apreciabile, ele putînd fi considerate ca lucrări de sine stătătoare (ex. : clorpromazina și alte tranchilizante, cca. 50 p. ; penicilinc și alte antibiotice, cca. 100 p., corticosteroizi, cca. 50 p. etc.).

Pe lîngă acțiunea farmaco-terapeutică, indicații, posologie — adulți și copii — și prezentare, un spațiu important este acordat fenomenelor secundare, antidoturilor și contraindicațiilor. La sfîrșitul fiecărei monografii sînt menționate sinonimele respective sau specialitățile conținînd în formula lor drept component principal produsul care face obiectul monografiei.

Partea a II-a (67 pagini) este alcătuită dintr-o serie de succinte monografii pentru 600 de medicamente și substanțe auxiliare. Capitolul mai cuprinde și o listă suplimentară de produse specializate și de produse pentru diagnostic.

În acest capitol prezentările se reduc la scurte monografii, întrucît ele se ocupă fie de medicamente considerate mai puțin importante pentru a justifica includerea in prima parte a lucrării, fie de medicamente despre care s-au obținut informații prea tardive pentru a mai putea fi prinse în această primă parte.

Partea a III-a (46 pagini) prezintă un număr apreciabil de formule magistrale realizate de diferite firme farmaceutice și care, în general, se eliberează din farmacie direct la solicitarea pacientului.

---

*) Edițiile XI—XXIII au apărut în două volume. Volumul II conținea informații cu privire la tehnica analitică, sterilizare, radioterapie, hematologie, biologic etc. Prin eliminarea unor asemenea capitole, ediția nouă este mai apropiată de concepția originală care a stat la alcătuirea primei ediții din 1883 și care a aparținut lui Martindale.

Pentru prima oară aceste medicamente au fost introduse în Extra Pharmacopoeia în ediția a XIII-a din 1908. Inițial lista s-a limitat la 121 de formule, dar treptat numărul lor a crescut foarte mult. Astfel, în ediția anterioară, ele au atins cifra 1 000, iar în ultima ediție 1 600 de asemenea formule.

După cele 3 părți importante autorii au inclus la pagina 1 614 un capitol cu menționarea în ordinea alfabetică a denumirii și adresei firmei producătoare ca și a unităților care eliberează produsele înserate în această farmacopee.

Este știut că valoarea unei cărți de referință depinde în mare măsură de ușurința cu care se regăsește materialul. De aceea autorii au introdus pentru index-uri sistemul de referințe duble sau încrucișate (așa-numitul „cross references").

1. *Indexul pentru folosire clinică.* Urmează aranjamentul adoptat de indexul similar din ediția anterioară. El are rolul să ajute la reperarea imediată a paginei unde figurează capitolul sau monografia grupei de medicamente sau a medicamentului indicat în boala respectivă.

2. *Indexul general sau alfabetic* cuprinde 32 000 referințe, respectiv totalitatea medicamentelor prezentate în farmacopee.

Realizată de echipe complexe, alcătuită din cei mai competenți specialiști, care au știut să trieze și să sistematizeze acest imens material documentar, Extra Pharmacopoeia pune la dispoziția practicienilor informații prețioase din cele mai recente cu privire la un mare număr de substanțe oficiale și neoficiale și de specialități folosite curent în practica medicinală și farmaceutică.

Graziella Baicu

SIDE EFFECTS OF DRUGS (EFECTELE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR)

L. Meyler

1966, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, New-York, Londra, Milano, Tokio, Buenos Aires, 568 p.

Cartea pe care o recenzăm, datînd din 1966, reprezintă de fapt al cincilea volum dintr-o suită de lucrări de acest gen redactate de L. Meyler, în colaborare cu C. Dalderup, W. van Dijl și H. G. D. Bouma, sub îngrijirea binecunoscutei edituri științifice „Excerpta Medica Foundation".

Primul volum, publicat în 1957, înscrie accidentele semnalate în perioada 1955—1956 ; volumul al doilea, apărut în 1958, se referă la anii 1956—1957 ; volumul al treilea, din 1960, cuprinde intervalul 1958—1960 ; volumul al patrulea, editat în 1962, investighează perioada 1960—1962 și, în sfîrșit, volumul al cincilea pune la dispoziția cititorului accidentele menționate de literatură în anii 1963—1965.

Interesul din ce în ce mai accentuat pentru studiul și combaterea riscului terapeutic este evident, ținînd seama și de amplificarea de la o ediție la alta a materialului prelucrat. Astfel, în timp ce prima ediție s-a rezumat doar la 128 de pagini, ultima ediție însumează 568 de pagini, ceea ce reprezintă un volum de aproape patru ori mai mare și, comparativ cu ediția anterioară, o creștere de cca. 50%.

La baza alcătuirii acestei lucrări au stat, în primul rînd, revistele de specialitate editate în Europa și America de Nord, la care s-a adăugat o parte din materialul publicat de Secția de literatură medicală a F.D.A. (Food and Drug Administration) din S.U.A., precum și o serie de rapoarte elaborate în U.R.S.S. și Japonia și obținute prin intermediul editurii Excerpta Medica.

Lucrarea se împarte în 34 de capitole stabilite pe criteriul acțiunii farmacologice, și anume : I. Stimulenți ai sistemului nervos central. II. Depresivi ai sistemului nervos central. III. Analgezice. IV. Analgezice și antipiretice. V. Anestezice. VI. Relaxanți musculari. VII. Medicamente cu acțiune asupra sistemului neurovegetativ. VIII. Antihistaminice. IX. Antitusive. X. Medicamente cu acțiune asupra aparatului cardiovascular. XI. Hipotensive. XII. Diuretice. XIII. Metale. XIV. Antagoniști ai metalelor grele (agenți de chelațiune). XV. Antiseptice. XVI. Chimioterapice. XVII. Antibiotice. XVIII. Antifungice. XIX. Antiprotozoarice. XX. Antihelmintice. XXI. Medicamente enzimatice. XXII. Medicamente imunologice. XXIII. Sînge și substituenți. XXIV. Medicamente ale tractului gastro-intestinal. XXV. Vitamine. XXVI. Hormoni naturali și derivați de sinteză. XXVII. Antidiabetice orale. XXVIII. Antitiroidiene. XXIX. Anticolesterolemiante. XXX. Izotopi radioactivi. XXXI. Citostatice. XXXII. Anticoagulante. XXXIII. Medicamente pentru diagnostic. XXXIV. Medicamente diverse.

Medicamentele sînt reperate, în majoritatea cazurilor, sub denumirea lor comună, internațională sau generică, în completare înscriindu-se și denumirea lor chimică, precum și un număr important de sinonime de largă circulație.

Accidentele sînt expuse într-o formă sintetică, menționîndu-se tipurile de reacții secundare mai caracteristice, ca și frecvența acestor accidente și a condițiilor în care ele pot să apară (supradozare, predispoziție, antecedente, obișnuință, abstinență etc.).

Fiecare capitol este însoțit de o bibliografie vastă. Astfel la capitolul „Stimulenți ai sistemului nervos central“ numărul indicațiilor bibliografice este de 167 de titluri ; la „Depresivi ai sistemului nervos central“, de 289, la „Anestezice“, de 190, la „Chimioterapice“, de 176, iar la „Antibiotice“ și „Hormoni“, de cîte 281 de referințe.

Pentru regăsirea cu ușurință a conținutului, autorii au prevăzut, la sfîrșitul volumului, în afară de clasificarea în cadrul celor 34 de capitole, și un index alfabetic pe produse.

Investigarea din literatura de specialitate mondială a acestui bogat material, privind efectele secundare provocate de medicamente, sistematizarea și redactarea lui sub forma unui volum de referință, a constituit o binevenită inițiativă în sprijinirea și orientarea activității specialiștilor care prescriu, manipulează, elaborează sau administrează medicamentul.

Graziella Baicu

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

MŰSZAKI KÖNYVTÁR 1968

SOMMAIRE

Page

Revue generale

V. Galea, N. Preda — *Aspects de la toxicité des substances macromoléculaires utilisées dans la pratique pharmaceutique* 321

Travaux originaux. Recherches expérimentales

I. Grecou, Silvia Barbu — *Contribution à l'étude du dosage du Chlophédianol* . 327

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcou — *Données concernant les suppositoires à salicylamide* 331

I. Popa, Angela Voicou, Gh. Borş, N. Ioanid — *La séparation du fluor à l'aide des échangeurs d'ions* 335

M. V. Vasilesco — *Contribution à l'étude des solutions extractives.* Note I. Données concernant l'extraction du rutoside des produits végétaux 341

Gh. Suciu — *Recherches concernant les fleurs de* Tilia tomentosa *Mnch.* Note I. La teneur en mucilages 347

H. Rothbächer, Florentina Şuteu, A. Kraus — *Menthols isomères dans l'huile de* Mentha piperita *roumaine* 355

Technique et rationalisation du travail

C. Apreotesei — *Contribution au dosage du cholestérol total du sérum sanguin* . 363

Vera Georgesco-Pazarina, Ana Cosmin — *Le dosage spectrophotométrique en U.V. du produit Tolazoline en comprimés et solutions injectables* 371

Analyses

Comptes rendus

SZAKKÖNYVTÁR DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT ORSZÁGOS 1883

INHALT

Seite

Allgemeinreferate

V. Galea, N. Preda — *Zur Giftigkeit der in der pharmazeutischen Praxis zur Anwendung gelangenden makromolekularen Stoffe* 321

Originalbeiträge. Experimentalforschungen

I. Grecu, Silvia Barbu — *Zur mangenmässigen Bestimmung von Chlophedianol* . 327

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcu — *Angaben über Salizylamidzäpfchen* 331

I. Popa, Angela Voicu, Gh. Borş, N. Ioanid — *Die Fluortrennung mit Hilfe von Ionenaustauschern* 335

M. V. Vasilescu — *Zum Studium der Extraktivlösungen.* I. Mitteilung. Angaben zur Extraktion von Rutosid aus Pflanzenprodukten 341

Gh. Suciu — *Untersuchungen die Bluten von* Tilia tomentosa *Mnch. betreffend.* I. Mitteilung. Gehalt an Schleimsubstanzen 347

H. Rothbächer, Florentina Şuteu, A. Kraus — *Isomere Menthole im rumänischen* Ol. menthae piperitae 355

Technik und Arbeitsrationalisierung

C. Apreotesei — *Zur mangenmässigen Bestimmung des Gesamtcholesterols im Blutserum* 363

Vera Georgescu-Pazarina, Ana Cosmin — *Spektrophotometrische Bestimmung im Ultraviolettlicht des Erzeugnisses Tolazolin in Tabletten und Injektionslösungen* 371

Rezensionen

Referate

CONTENTS

Page

General Reports

V. Galea, N. Preda — *Aspects of Toxicity of Macromolecular Substances Employed in Pharmaceutical Practice* 321

Original Works. Experimental Research

I. Grecu, Silvia Barbu — *Contributions to the Study of the Dosage of Chlophedianolc* 327

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcu — *Data Concerning Salicylamid Suppositories* 331

I. Popa, Angela Voicu, Gh. Borş, N. Ioanid — *Separation of Fluoride by Means of Ion-Exchangers* 335

M. V. Vasilescu — *Contribution to the Study of Extractive Solutions.* Note I. Data in Connection with the Extraction of Rutoside from Vegetal Products 341

Gh. Suciu — *Studies on the Flowers of* Tilia tomentosa *Mnch.* Note I. Mucilaginous Contents 347

H. Rothbächer, Florentina Şuteu, A. Kraus – *Isomere Menthols in the Romanian Oil of* Mentha piperita 355

Technique and Work Rationalization

C. Apreotesei — *Contributions to the Dosage of Total Cholesterol in the Blood Serum* 363

Vera Georgescu-Pazarina, Ana Cosmin — *Ultra-Violet Spectrophotometric Dosage of „Tolazolin" from Tablets and Injectable Solutions* 371

Reviews

Reports

СОДЕРЖАНИЕ

Стр

Общие рефераты

В. Галя, Н. Преда—*Аспекты токсичности применяемых в аптечной практике макромолекулярных препаратов* 321

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

И. Греку, Сильвия Барбу—*К вопросу количественного определения хлофедианола* 327

В. Чокэнеля, И. Бан, Г. Сучу, Л. Мунтяну, Лауренция Пастор, Летиция Марку — *Данные относительно супозиториев, содержащих салициламид* 331

И. Попа, Анджела Войку, Г. Борш, Н. Иоанид—*Отделение фтора при помощи ионообменных веществ* 335

М. В. Василеску—*К вопросу эстрактивных растворов.* Сообщение I. Данные в связи с процессом вытяжки рутозида из растительных веществ . . . 341

Г. Сучу — *Исследование цветов Tilia tomentosa Mnch.* Сообщение I. Содержание слизистых веществ 347

Г. Ротбэхер, Флорентина Шутеу, А. Краус—*Изомеры ментола, содержащиеся в масле произрастающей в Румынии Mentha piperita* 355

Техника и рационализация труда

К. Апреотесей — *К вопросу количественного определения общего холестерина в сыворотке крови* 363

Вера Джорджеску-Пазарина, Анна Космин — *Спектрофотометрическое количественное определение с использованием ультра-фиолетовых лучей препарата толазолина, содержащегося в таблетках и растворах для впрыскиваний* 371

Рецензии

Рефераты

1968 AUG 2 3

FARMACIA Nr. 6/1968

OGYÁGYSZERÉSZ TUDOMÁNYOS TÁRSASÁG 1968

SUMAR

Pag.

Referate generale

V. Galea, N. Preda — *Aspecte ale toxicității substanțelor macromoleculare folosite în practica farmaceutică* 321

Lucrări originale, cercetări experimentale

I. Grecu, Silvia Barbu — *Contribuții la studiul dozării Clofedianolului* 327

V. Ciocănelea, I. Ban, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenția Pastor, Letiția Marcu — *Date privind supozitoarele cu salicilamidă* 331

I. Popa, Angela Voicu, Gh. Borș, N. Ioanid — *Separarea fluorului cu ajutorul schimbătorilor de ioni* 335

M. V. Vasilescu — *Contribuții la studiul soluțiilor extractive.* Nota I. Date în legătură cu extracția rutozidului din produsele vegetale 341

Gh. Suciu — *Cercetări asupra florilor de* Tilia tomentosa *Mnch.* Nota I. Conținutul în mucilagii 347

H. Rothbächer, Florentina Șuteu, A. Kraus — *Mentoli izomeri în uleiul de* Mentha piperita *românesc* 355

Tehnica și raționalizarea muncii

C. Apreotesei — *Contribuții la dozarea colesterolului total din serul sanguin* . . 363

Vera Georgescu-Pazarina, Ana Cosmin — *Dozarea spectrofotometrică în ultraviolet a produsului Tolazolin din comprimate și soluții injectabile* 371

Recenzii

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P. nr. 10/5685/1967"

I.P.I. — c. 5369 | 41.500 | Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct : prof. E. CIONGA
Secretari de redacție : farm. ȘT. TAMAȘDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI :

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof V. CIOCANELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DAIANU (Baia Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

7

IULIE 1968

ÎN ATENŢIA AUTORILOR:

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la maşină la două rînduri, cu viza şi prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale, pentru Redacţia revistelor, str. Progresului nr. 8, Sectorul VII, Bucureşti.

2. Se va menţiona data comunicării lucrării în şedinţa Secţiei de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor şi adresa lor exactă, pentru corespondenţă şi retribuţie.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact şi prenumele în întregime, titlurile universitare sau de reţea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum şi numele conducătorului instituţiei.

4. Articolele nu vor depăşi:
   a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
   b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici şi inovaţii;
   c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
   d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experienţă;
   e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
   f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoţite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate, în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză şi germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:
— ipoteza de lucru şi obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obţinute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoţit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol şi va fi redactată în modul următor: — pentru cărţi (tratate, manuale) se va trece:
— numele autorului;
— iniţialele prenumelui;
— titlul cărţii, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balş, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, Bucureşti, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:
a) numele autorilor;
b) iniţialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internaţională;
e) anul apariţiei;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor şi ultimelor pagini separate printr-o liniuţă.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacţia va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
str. Progresului nr. 8, Sectorul VII, Bucureşti

EDITURA MEDICALĂ

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.69.73

VOLUMUL XVI Nr. 7 IULIE 1968

Medicația antiateromatoasă

S. TORJESCU, MARIA MARINESCU, ELENA ANANIU

Lucrare efectuată la Farmacia nr. 1, Ploiești

Avînd în vedere frecvența mare a ateromatozei, cît și importanța ei în patogenia afecțiunilor vasculare, este recomandat ca medicația antiateromatoasă să reprezinte unul dintre capitolele cele mai actuale ale terapeuticii.

Pentru a înțelege mai bine acțiunea farmacodinamică a substanțelor hipocolesterolemiante, am considerat necesar să facem o succintă incursiune în domeniul anatomiei patologice, în cel al histochimiei, cît și în cel al etiopatogeniei aterosclerozei.

Ateroscleroza nu este un produs al civilizației și nici nu este o boală specific umană, așa cum greșit s-a crezut. S-a dovedit existența ei din cele mai vechi timpuri, și chiar și la unele specii de vertebrate. În 1909, se reușește să se reproducă ateroscleroza la iepure, printr-o alimentație bogată în proteine, dar mai ales bogată în colesterine. Ateroscleroza nu este un însoțitor obligatoriu al procesului de îmbătrînire, cum greșit s-a afirmat, iar apariția și dezvoltarea ei nu sînt inevitabile și că ea, deci, poate fi prevenită.

Studii recente au dovedit că ateroscleroza este determinată și influențată de ereditate, de glandele endocrine și de sistemul nervos central.

Lobstein, în anul 1833, a introdus pentru prima dată noțiunea de arterioscleroză, care înseamnă îngroșarea peretelui arterial (scleros = îngroșare). În 1904, Marchand propune noțiunea de ateroscleroză, prin care se înțelege asocierea unui proces de scleroză arterială, cu prezență de lifiide în peretele arterial (athere = terci). Procesul interesează arterele de tip elastic și de calibru mare, pe cînd arterioscleroza interesează mai ales arteriolele viscerale cu diametrul sub 100μ.

Peretele arterelor se compune din 3 tunici : internă (intima), medie, care este cea mai groasă și externă (adventicea). Calcificarea primară a mediei, care interesează arterele de tip mijlociu (musculare), se întîlnește mai ales la arterele membrelor inferioare. Leziunea constă din depunerea calciului în medie.

Leziunea primară se găsește în intimă și în stadiul inițial are aspectul unor pete. Plăcile ateroscleroase se caracterizează prin îngroșarea țesutului conjunctiv din peretele arterial. Plăcii dezagregate i se spune aterom. Conținutul ateromului este format dintr-o substanță gălbuie, sfărîmicioasă, în care se găsesc cristale de colesterol și calciu. Cînd liza fermentativă ajunge la suprafața plăcii, s-a produs ulcerul ateros. În stadiile avasate ale aterosclerozei, leziunile cuprind nu numai intima, ci și media, în unele cazuri distrugînd întreg peretele arterial. La oamenii în vîrstă se formează și trombi, care pot da embolii (pulmonară, cerebrală).

În stadiul incipient al bolii, lipidele se depun sub formă de mici picături în intimă, care, cu timpul confluează în mase întinse, luînd aspectul leziunilor macroscopice. Mai tîrziu se produc și hemoragii, cînd se formează hematoame intramurale, ce pot obstrua lumenul vascular, determinînd ischemia regiunii respective.

Colesterolul precipită în plăcile ateroscleroase sub formă de cristale și crește numărul mucopolizaharidelor sulfatate. Faptul că N. Anicikov și S. Halatov au reușit să producă experimental ateroscleroza la șobolani, printr-o alimentație excesivă în lipide și protide, este o dovadă concludentă că o abținere de la această alimentație bogată în colesterol, ne va apăra de ateroscleroză.

Friedman și Beyrs susțin teoria că factorii declanșanți în histogeneza patogeniei ateromatoase sînt alterarea peretelui arterial, prin declanșarea unor leziuni. Anicikov ajunge la concluzia că factorul cel mai important este combinarea complexă a tulburărilor metabolice generale, cu modificările vasculare locale. Mai există așa-zisa teorie genetică, aceea a unor familii cu ateroscleroză familială.

Se constată frecvența mai mare a accidentelor vasculare la bărbați, decît la femei. Accidentele cardiace sînt mai frecvente la hipertensivi, decît la normotensivi. Oricare ar fi histopatologia aterosclerozei, ea constă, cel mai frecvent, în infiltrația lipidică a intimei, fenomen numit lipoidoză, iar factorul permanent în ateroscleroză este dereglarea metabolismului lipidic. În cercetarea etiopatogeniei aterosclerozei studiul epidemiologic a adus unele lămuriri. Din datele statistice reiese că ateroscleroza este o boală cu răspîndire în masă. Răspîndirea ei este inegală în diverse țări și în cadrul aceloraşi țări, în funcție de regiuni geografice, de mediul urban sau rural și de diverse colectivități.

Grăsimea animală determină hipercolesterolemie, cu excepția uleiului de pește, în timp ce grăsimile vegetale și uleiul de pește duc la o scădere a colesterolului seric. Uleiul de bumbac produce o scădere și mai mare. Dar cea mai mare scădere o produce uleiul de porumb. Cea mai mare creștere a colesterolului o produce untul. Cu cît grăsimea conține mai mulți acizi grași nesaturați, cu atît va determina un nivel mai scăzut de colesterol. Acidul linoleic produce o scădere de durată a colesterolului. Tabagismul este un factor agravant. La fumători decesele prin boli ale coronarelor au fost cu 70% mai frecvente, decît la nefumători. O frecvență crescută a bolilor coronare a fost observată la subiecții care au profesiuni ce reclamă o încordare nervoasă și o muncă tensioactivă. Activitatea fizică exercită un efect reglator asupra metabolismului lipidic. Se constată o frecvență, mai mare a morbidității prin cardiopatie coronariană, în mediul urban față de cel rural. Factorul social, adică modul de viață este responsabil de răspîndirea inegală a aterosclerozei, în diversele țări.

Prin dislipidemie se înțelege o depășire a limitelor de lipide serice, cît și o modificare în raportul colesterol/fosfolipide și raportul de grăsimi saturate/grăsimi nesaturate.

Modificările lipidelor serice constau în hiperlipemie, hipercolesterolemie, scăderea fosfolipidelor și creșterea fracțiunilor β-lipoproteice, în detrimentul celor α-lipoproteice. La aceste modificări se poate ajunge printr-un exces alimentar de grăsimi saturate. *Stress*-ul este un factor important în producerea hiperlipemiei, prin sistemul nervos central și sistemul endocrin. Se pare că întîi trebuie să existe un metabolism al lipidelor, apoi o leziune arterială, dar care încă nu se cunoaște cum se produce. Se știe însă că hiperlipemia stimulează procesul de coagulare și încetinește fibrinoliza, prin creșterea inhibitorilor enzimei fibrinolitice. Așa se înlesnește formarea și acumularea depozitelor de fibrină, la nivelul pereților arteriali. Măsurile terapeutice vor trebui să se adreseze : regimului igienic, culturii fizice medicale, regimului dietetic, tratamentului medicamentos, fizioterapiei și tratamentului chirurgical. În ceea ce privește regimul dietetic, se va consuma dintre proteice numai carnea fiartă, iar dintre glucide, hidrați de carbon mai puțin asimilabili (legume și fructe).

Tratamentul medicamentos este variat și în funcție de stadiul în care se află boala. Sedative (bromuri, luminal, valeriană), analgezice (morfină, pantopon, blocaj novocainic), hipotensoare de tipul rezerpinei, care, pe lîngă efectul antihipertenisv, au și o acțiune tranchilizantă. Hormonii estrogeni (foliculina), în doză de 100 000 u., după 10 zile de tratament, produce, la majoritatea bolnavilor, o scădere a colesterolemiei. Testosteronul are același efect la femei. Acest tratament hormonal are însă efecte secundare destul de neplăcute : la femei hemoragie și mărirea sînilor, iar la bărbați impotență, cu atrofie testiculară. Hormonii tiroidieni acționează prin accelerarea catabolismului lipidic. Vitamina C, în cantități de 300—500 mg, scade colesterolemia pînă la 40%. Dar recăderea se instalează după terminarea tratamentului cu vitamina C. Vitamina B_6 (piridoxina) modifică spectrul lipidic, avînd acțiune lipotropă. Vitamina B_{12} are, de asemenea, acțiunea hipocolesterolemiantă. Vitamina A, în asociere cu vitamina E, are aceleași efecte. Dar cele mai convingătoare rezultate s-au obținut cu vitamina C. Prin substanțe hipocolesterolemiante se înțeleg o serie de produse cu diferite numiri : lipotrope, normolipemiante sau antiateromatoase. Unele dintre ele au o acțiune de *dispersie lipoproteică*. Dintre ele fac parte heparina și heparinoidele. Mecanismul acțiunii clarifiante a heparinei constă în eliberarea unei enzime, o lipază hipoproteică *(heparin clearing factor)*, care hidrolizează β-lipoproteinele în digliceride și apoi în acizi grași liberi și fracționează chilomicronii. Ea are și o acțiune antilipemică, diminuînd lipemia și colesterolemia. Dozele antilipemice sînt mult mai mici decît cele anticoagulante și trebuie prescrise timp îndelungat (luni sau chiar ani) : fiole de 1 ml, 3 pe săptămînă, sau în comprimate administrate sublingual. Seria de tratament va fi de 15—20 de fiole repetate de 2—3 ori pe an. Comprimatele se vor lua de 3 ori pe zi, la fiecare masă cîte unul, timp de 30—60 de zile. Aceste cure se repetă de 2—3 ori pe an. Substanțele heparinoide au aceeași acțiune antilipemică ca și heparina, avînd o putere anticoagulantă mai slabă. Unele sînt preparate din mucoasa gastrică (Dodemucil), iar altele din mucoasa duodenală (Ateroid, Asclerol) sau de origine vegetală sau sintetică (Hemoclar). Heparinoidele se întrebuințează oral, în comprimate admi-

nistrate înaintea meselor, 3—6/zi, în cure de 30—60 de zile și repetate de 2—3 ori pe an. Asclerolul conține 0,001 extract heparinoidic per tabletă. Posologia sa medie este de 4—6 tablete/zi, cîte 2 o dată la fiecare masă, iar cura este de 30 de zile. Se vor face 2—3 cure anual.

Medicamente cu acțiune acceleratoare a catabolismului și a eliminării lipidelor. Acidul nicotinic și derivații săi au acțiune hipocolesterolemiantă. Dar trebuie tatonată toleranța subiectului, căci dă fenomene secundare de hipertermie. Se folosește sarea de aluminiu, nicotinat de Al. (Nicolex). Acidul nicotinic se administrează în doze de 0,50 o dată, de 3—6 ori/zi, în cure de 30—45 de zile. Efectele normolipemiante sînt evidente, dar efectele secundare sînt greu de suportat. Produșii tiroidieni sînt, de asemenea, agenți hipocolesterolemianți și ei dau efecte secundare neplăcute : tahicardie și scădere ponderală. Sodiumdextrotiroxina are efecte secundare reduse. Se administrează 4—8 mg zilnic (2—4 tablete). Produsul comercial este denumit Choloxine. Dacă la acest produs asociem și acid nicotinic, obținem o mai bună toleranță.

Medicamente cu acțiune inhibitoare asupra sintezei colesterolului. Aceștia sînt derivați ai hormonilor sexuali. Atromidul este o combinație de androsteroni și clofibrat, avînd efecte hipocolesterolemiante prompte și o bună toleranță. Atheran este un alt produs estrogenic, lipsit de proprietăți feminizante. Acizii acetici substituiți, dintre care hiposterolul, au și ei acțiune normolipemiantă. Sitosterolul, fracțiune uleioasă din cereale, inhibă absorbția intestinală a colesterolului. Solvosterolul, un complex de aminoacizi, se administrează în injecții și comprimate sublinguale. Factorii lipotropi (metionina, colina, inozitolul, mecopar etc.) au și ei o acțiune normolipemiantă minoră și care încă nu este bine precizată.

În tratamentul pe termen lung al aterosclerozei se va recurge la cele două scheme terapeutice principale : 1) factorii de dispersie lipoproteică (heparina și heparinoidele), 2) normolipemiante de tipul acidului nicotinic, dextroizomeritiroxină și hormoni sexuali. Cînd survin și trombopatii, atunci recurgem la anticoagulante (antivitaminele K). Din această grupă fac parte Cumarolul, Trombostopul și Pelentanul.

Tratamentul hipocolesterolemiant și cel anticoagulant rămîn mijloace terapeutice esențial preventive. Cînd este vorba însă de ischemie vasculară, acest tratament este insuficient și atunci trebuie să recurgem la mijloace terapeutice, care să mărească debitul arterial. Se obține aceasta prin eliminarea cauzelor vasoconstrictive (umezeala, frigul, tutunul) și prin procedee mecanice de activarea circulației. Picioarele vor fi în poziție declivă în timpul somnului, iar în timpul zilei se va face gimnastică, metoda Buerger : 3 minute în decubit dorsal, cu picioarele în unghi de 45 grade, alte 3 minute cu picioarele în jos la marginea patului și revine cu ele la orizontală 5 minute. Acest ciclu de mișcări poate fi reluat succesiv de 3—4 ori. Exercițiul de mers are o contribuție eficace la creșterea fluxului sanguin.

Medicația antispasmodică și vasodilatatoare. Vasodilatatoarele cresc debitul circular în membrele sănătoase, dar nu și în cele ischemice, căci ele dilată peretele vascular sănătos, nu și pe cel sclerozat și ateromatos. Prototipul acestor agenți sînt cei blocanți adrenergici, care interferează acțiunea vasoconstrictoare a adrenalinei, la nivelul terminațiilor nervoase simpatice. Dintre ei, cel mai reprezentativ miovasculorelaxant este papaverina, ca mecanism activ de dilatație. Dintre vasodilatatoarele periferice (simpaticolitice) sînt : hiderginul, ce conține alcaloizi din secara

cornută, fiole și tablete, care are acțiune vasodilatatoare complexă, talazolinul, ce stimulează dilatația arteriocapilară și se administrează per oral și parenteral. Alți produși simpaticolitici sînt : raubazina (Hidrosarpanul), alcaloid izolat din Rauwolfia serpentina, care se administrează 3—6 tablete de 0,001/zi, 10—15 zile pe lună ; Azapetina, Dilatyl (clorhidrat de oxifenilpropanol), tablete sau fiole ; Vasculit, comprimate sau fiole. Toate aceste substanțe produc vasodilatația vaselor din extremități și mai puțin a celor musculare. Produși parasimpaticolitici, care acționează prin vasodilatație asupra parasimpaticului. Din această grupă face parte papaverina hidroclorică, care se administrează în cașete de 0,04—0,06 de 3 ori pe zi sau în fiole de 0,04 mg/1 ml, 1—3 pe zi, s.c., i.m. sau i.v. Histamina, vasodilatator al arteriolocapilarelor. Se utilizează în administrări locale intraarteriale, fiole de 0,1 mg/1 ml. Se fac și perfuzii cu soluție glucozată. Acidul adenozintrifosforic (Fosfobion) este un vasodilatator periferic, în fiole a 1 ml soluție 1%. Derivații acidului nicotinic (vitamina PP), comprimate de 0,10, 3—6/zi sau soluție injectabilă 3 și 5%, i.m. sau i.v. Alți produși din această grupă sînt preparate sintetice : ciclospasmol (Cyclan delate), vasodilan etc. și care constituie o bună medicație de fond în ateropatii. Dintre vasodilatatoarele periferice mai sînt Padutinul, comprimate și fiole, care se administrează cîte 3—4/zi, timp de 10—15 zile pe lună și coenzima A. În ateroscleroză se recomandă întrebuințarea simultană a 3 produși vasodilatatori : talazolin, hidergin și miolitice de tipul papaverinei și vitaminei PP. Cînd nu se obțin rezultate, se va încerca histamină 0,001—0,005 în 300—500 ml soluție clorurosodică izotonică. Aplicarea căldurii la distanță dă bune rezultate. Metoda Silbert constă în perfuzie de soluție clorurosodică izotonică hipertonică sau izotonică și care favorizează creșterea circulației la nivelul membrului ischemic, prin fluidificarea sîngelui și tunelizarea vaselor astupate. Mai sînt agenții dislocanți, care desfac elementele sanguine aglutinate vascular. Aceștia sînt medicamente antimalarice, sulfat de hidroxiclorochin. Se obține, astfel, dispariția durerilor claudicante la efort. Tot din grupa vasodilatatoarelor fac parte nitroglicerina, teobromina, diuretina și eufilina. La bolnavii cu scleroză coronariană, eufilina poate determina o ischemie a miocardului, din cauză că ea produce o creștere a travaliului cardiac, fără posibilitatea de dilatare a coronarelor sclerozate. Tot în această grupă mai putem cita Vaselastica, care conține fermenți de tirozinază, triptază și alte sisteme enzimatice, care reglează metabolismul lipidic. Iodul este un reglator al metabolismului lipidic și deși în ultimul timp i se contestă această acțiune, el rămîne, totuși, un prețios adjuvant în terapia antiateromatoasă, mai ales în prevenirea bolii.

Fizioterapia își exercită influența terapeutică prin sistemul nervos. Băile se vor aplica cu prudență, deoarece, prin supradozare, starea generală se poate înrăutăți. Efectul vasodilatator ce se produce în urma acțiunii fizioterapice (împachetarea cu parafină sau nămol, electroterapie) se observă mai ales în ischemia membrelor inferioare. Dar în anghina pectorală, aterosclerotică, nu se constată nici un efect terapeutic. Stațiunile Tușnad, Buziaș, Vatra Dornei, Borsec au o acțiune sedativă asupra sistemului nervos central, asupra metabolismului și a funcției cardiovasculare. Băile carbogazoase sînt contraindicate pentru cei cu insuficiență coronariană, determinînd constricția coronarelor. În stadiul inițial al bolii, se aplică, foarte mult, influențînd favorabil circulația. Băile iodobromate au efecte terapeutice pozitive, chiar la ateroscleroze cere-

brale, micșorînd durerile de cap, zgomotele din urechi și cantitatea de β-globuline. Factorii climaterici au și ei o influență favorabilă. În stațiuni cu climat cald, blînd, cu altitudine maximă de 1 000 m, bolnavii aterosclerosi își găsesc ameliorări binefăcătoare.

Tratamentul chirurgical. Înainte de a interveni chirurgical, se mai poate încerca și infiltrație cu novocaină, pe lanțul simpatico-lombar. Tratamentul chirurgical se practică prin : 1. creare de anastomoză ; 2. dilatarea vaselor ; 3. înlocuirea vaselor afectate prin segmenți de vase artificiale. Se pare că chirurgia a făcut progrese însemnate în ultimii ani, prin utilizarea protezelor arteriale.

CONCLUZII

1. Profilaxia, cît și tratamentul aterosclerozei se bazează pe recunoașterea faptului că această boală este o tulburare complexă de metabolism, interesînd mai ales lipidele ; dislipidemia este produsă de diverși factori exogeni și endogeni, care acționează asupra mecanismelor neuro-endocrine, ce reglează funcțiile metabolice și circulatorii din organism.

2. Este necesară depistarea activă a persoanelor cu potențial aterogen și a celor cu ateroscleroză latentă. Diagnosticul precoce se face cu ajutorul testelor biochimice. Măsurile de igienă, de cultură fizică medicală și cele dietetice se încadrează în mijloacele de bază ale tratamentului profilactic al aterosclerozei.

3. Tratamentul curativ urmărește, în principiu, vindecarea sau măcar ameliorarea tulburărilor și prevenirea complicațiilor. Prof. A. Moga atribuie o valoare terapeutică reală culturii fizice medicale. În tratamentul medicamentos antisclerogen trebuie să se țină cont de stadiul evolutiv al bolii, de faza tulburărilor metabolice (evolutivă sau stabilizată), de prezența sau absența tulburărilor cardiocirculatorii, cît și de modul de acțiune al fiecărui medicament.

4. În ceea ce privește eficiența diverselor măsuri terapeutice, se poate afirma că ele pot influența favorabil fenomenele clinice și tulburările metabolice. Efectele terapeutice sînt în funcție de diagnosticul precoce și aplicarea din timp și corectă a tratamentului. Datele experimentale clinice justifică un anumit optimism, în prognosticul aterosclerozei.

BIBLIOGRAFIE

BEAUMONT J. — Lipides et athérosclérose, *Rev. franç. Etiol. clin. biol.*, 1964, 1 031, p. 10.

CRAMER K. — Les lipoprotéines sériques humaines et leur rôle eventuel dans l'athérogénise, *Acta cardiologica (Basel)*, 1965, nr. 20, p. 30.

GHEORGHIU P., STROESCU VAL. — Elemente de farmacologie aplicată, Ed. medicală, București, 1965.

GOODMAN L., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticei, Ed. medicală, București, 1960.

ILIESCU C., MALIȚCHI E., DRAGHICI DINU — Îndreptar de diagnostic și tratament, în bolile cardiovasculare, Ed. medicală, București, 1966.

MOGA A., HARAGUȘ ȘT. — Ateroscleroza, Ed. Acad. R.P.R., București, 1963.

NICULESCU GH., MANOLESCU M., POPESCU E. — Practica terapiei medicamentoase, Ed. medicală, București, 1966.

VELICAN C. — Rolul mucopolizaharidelor în patogenia aterosclerozei, *Med. interna (Buc.)*, 1966, nr. 3, p. 259—266.

Articol intrat în redacție la 8.VIII.1967.

Indicele de clasificare : 616.13—002.2—085.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 7, anul 1968

Forme medicamentoase vitaminizate avînd ca suport granule expandate

V. Granulate expandate cu săruri minerale de calciu fosfor, Vitamina C şi D_2

V. CIOCANELEA, OTILIA BUGNARIU, ADRIANA POPOVICI, VIORICA FILIPAŞ, AURELIA RUB-SAIDAC, I. TOMOIOAGĂ

Lucrare efectuată în Laboratorul Catedrei de farmacie galenică, I.M.F., Cluj

În medicaţia perorală, una din condiţiile dificil de satisfăcut este gustul plăcut al formei medicamentoase.

Preocuparea pentru îmbunătăţirea gustului preparatelor farmaceutice se înscrie în efortul făcut de specialişti pentru ridicarea calităţii medicamentului. În acest sens poate fi apreciată şi perimarea unor forme medicamentoase, modificarea tehnologiei, înlocuirea unora dintre excipienţi cu alţii, apariţia unor forme noi.

Introducerea în farmacie a granulatelor de cereale expandate ca suport pentru unele medicamente destinate mai ales scopului prevenirii unor boli sau ca reconstituante, cu aplicabilitate mai ales în medicina infantilă (1, 2), reflectă un aspect al preocupărilor amintite mai sus.

În unele ţări (Italia, S.U.A., aceste *forme de graniţă* dintre industria alimentară şi cea de medicamente sînt considerate ca preparate parafarmaceutice, oferind consumatorilor, o dată cu alimentul, şi medicamentul de circulaţie largă, cel mai frecvent caz fiind al vitaminelor, preparatelor dietetice etc.

În preocupările unor studii anterioare ale noastre a fost şi medicaţia calcică perorală, care impune ca, pe lîngă ionul metalic, să fie prezenţi şi o serie de factori adjuvanţi, cum ar fi fosforul (raport Ca : P 1,20), vitaminele D_2, C, acidul citric etc. (3, 2).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Obiectivul acestei lucrări a fost de a se realiza, cu ajutorul expandatelor de orez, un complex reconstituant sau preventiv al carenţelor de calciu, în care să fie prezentă — pe lîngă vitamina C, fosfor, acid

citric — și vitamina D_2 antirahitică. Totodată ne-am propus elaborarea unui preparat cu săruri de calciu și fosfor, minerale, carbonat de calciu și fosfat tricalcic, din următoarele motive :

— sărurile sînt obținute din industria chimică indigenă ;
— sînt insolubile și, deci, insipide, cu gustul cel mai ușor de mascat ;
— sînt foarte ieftine, comparativ cu sărurile organice ;
— sînt cele mai bogate în elementul interesat. Proporția Ca în carbonat de calciu și de P în fosfatul tricalcic este de 40% (3). Acest fapt permite întrebuințarea de cantități relativ mici de săruri pentru a se asigura un aport de 1 g Ca elementar la zi (2,5 carbonat de calciu), ca și pentru a se asigura un raport Ca : P util terapeutic (1, 32).

Formula realizată cuprinde următoarele ingrediente :

Fosfat de calciu neutru	7,85 g
Carbonat de calciu	2,35 g
Acid citric	2,00 g
Vitamina C	2,00 g
Vitamina D_2 (1 mg=40 000 U. I.)	3 300 U. I. (82,5 γ)
Orez expandat	30,0 g
Aromatizant	q.s.
Zahăr la	100,00 g
Apă	q.s.

Observații : în 2,5 g preparat (o linguriță) se găsesc 0,10 g calciu elementar, 0,0781 g P elementar, 75—82,5 U.I. vitamină D_2, 0,05 g acid ascorbic și 0,05 acid citric. Dozajul zilnic uzual terapeutic este de aproximativ 25 g, respectiv 10 lingurițe. Raportul Ca : P = 1,32. Gustul preparatului este excepțional.

Tehnologia acestui preparat a trebuit să fie adaptată sensibilității ingredientelor în sensul următor :

— în primul rînd, procesul de drajefiere, decurgînd în modul obișnuit cu sirop suprasaturat cald, carbonatul de calciu trebuie ferit de a fi descompus de substanțele acide (acid ascorbic, acid citric). Prin dispersarea pulberii de carbonat de calciu în masa de fosfat tricalcic mai puțin sensibil față de un pH acid, posibilitatea descompunerii carbonatului de calciu este mult redusă ;

— vitamina D_2 fiind într-o proporție foarte mică, pentru a-i asigura dispersarea omogenă pe suportul vegetal, precum și pentru a o dispune cît mai izolat de mediul extern, deci pentru a fi protejată de cît mai multe cruste de zahăr, este triturată și omogenizată cu carbonatul de calciu, care, apoi, se omogenizează, la rîndul său, cu fosfatul tricalcic ;

— în scopul izolării vitaminei C de mediul extern, aceasta se aduce pe sîmburele cerealier ca soluție într-un sfert din cantitatea totală de sirop de zaharoză cald cu care se începe drajefierea (1) ;

— acidul citric se adaugă ca pulbere după ce s-au drajefiat granulatele expandate, evitîndu-se, astfel, acțiunea hidralizantă față de zaharoză, ca și posibilitatea de a veni în contact cu carbonatul de calciu. Între stratul de săruri minerale ce conține și vitamina D_2 și între pulberea de acid citric se aduc o serie de straturi de zahăr cristalizat.

Procesul tehnologic decurge astfel : sîmburii cerealieri se drajefiază succesiv cu siropul împărțit în patru porțiuni : în prima parte se dizolvă, la cald, vitamina C, apoi acesta se aduce peste sîmburi

după tehnica obişnuită. Pe sîmburi se pulverizează, prin amestecul de vitamină D_2, carbonat şi fosfat tricalcic, adăugînd cîte puţin din porţiunea a 2-a de sirop. Porţiunea 3 şi 4 de sirop se adaugă obişnuit, iar la sfîrşit drajeurile sînt aromatizate şi se pudrează cu acidul citric. Este foarte important ca aparatura folosită să fie din cupru cositorit sau şi mai bine din sticlă.

Al doilea obiectiv al studiului a fost analiza şi controlul stabilităţii în timp a acestui preparat.

Tabelul 1

Nr.	Ingrediente controlate	Teoretic	În preparat (g%)	După îmbătrînire forţată (g%)	După % conservare la t. camerei şi la întuneric	Metoda de control folosită	Observaţii
1	Calciu total	4,16	4,03	4,12	4,02	Complexonometrică F.R. VIII	Corespondent
2	Acid ascorbic	2	1,98	1,80	1,82	Iodometrică F.R. VIII	Scade 10%
3	Acid dehidroascorbic	—	—	—	—	Fotocolorimetrică (Rhoe-Cutter)	8%
4	Vitamină C (totalul acidului ascorbic + dehidroascorbic)	2	1,98	—	1,94	—	Corespondent scade 2%
5	Vitamina D_2	3 330 U.I.	3 340 10%	1 820,50 −54%	1 750 U.I. −52%	Fotocolorimetrică (Carr-Price)	Scade 50%

Observaţii: aprecierile procentuale sînt raportate la concentraţia imediat după preparare considerată 100%.
Valorile sînt medii.

În tabelul 1 se poate urmări controlul cantitativ al ingredientelor la preparare, după o perioadă de îmbătrînire forţată de 3 săptămîni, echivalentă la aproximativ 7—9 luni de conservare obişnuită şi după 1 an de la preparare (temperatura camerei, borcane brune cu dop rodat sau pungi de polietilenă).

DISCUŢIA REZULTATELOR. CONCLUZII

1. Obiectivul acestei lucrări de a se realiza un preparat cu calciu vitaminizat s-a concretizat sub forma de granulate expandate drajefiat, punîndu-se la punct un proces tehnologic corespunzător.

2. Gustul preparatului este excepţional, comparativ cu o serie de alte forme medicamentoase cu calciu şi fosfor care au precedat această lucrare (1, 3) ; este abia perceptibil un uşor gust de medicament, fapt care s-a putut realiza datorită insolubilităţii sărurilor de calciu şi datorită faptului că acestea asigură o concentraţie utilă de calciu, folosindu-se în proporţie de aproximativ 10%. Suportul cerea-

lier, zahărul, acidul citric, vitamina C şi aromatizantul concură în realizarea mascării prezenței sărurilor minerale.

3. Dizolvarea sărurilor de calciu se face în tubul digestiv prin solicitarea acidului clorhidric. În cazul acestui preparat, la solubilizare intervin, atît acidul citric, cît și vitamina C, cu formare de săruri ușor asimilabile; prezența zaharozei facilitează, la nivelul intestinului, prin fermentații, dizolvarea excesului de săruri rămase nedizolvate, deci resorbția, iar carbonatul de calciu, care ar mai rămîne nedizolvat, poate eventual, manifesta și o acțiune antidispeptică.

4. Conservabilitatea ingredientelor, inclusiv a vitaminei C, este bună. O scădere pînă la 10% din acțiunea vitaminică poate fi compensată printr-o ușoară supradozare. Din acest punct de vedere, preparatul este, practic, nemodificat, după 1 an de la preparare. În cazul vitaminei D_2, micșorarea concentrației este inevitabilă. Chiar pentru preparatele păstrate în atmosferă de N, se recomandă o valabilitate de cel mult un an (4). Dozajul zilnic al vitaminei D_2 în rahitism fiind de 1 000—1 200 U. I., iar supradozajul fiind dăunător (5), considerăm că, în cazul unei supradozări de 30% (4) a concentrației experimentate de noi de 3 330 U.I.%, preparatul poate fi considerat util terapeutic 6 luni pînă la un an. Concentrația experimentată de 3 330 U.I.%, în condițiile dozajului menționat anterior în text, atinge — la preparatul proaspăt — valoarea de 750—825 U.I./zi. Printr-o supradozare de 30%, preparatul atinge, în cazul în care nu s-a produs nici o pierdere, o concentrație de 1 075 U.I., ceea ce încă nu depășește limita de bună toleranță. Cu aceeași supradozare după 6—12 luni, acceptînd diminuarea concentrației cu 50% față de cea inițială, se mai poate conta, în condițiile respectării aceluiași dozaj, pe aproximativ 500 U.I., cantitate care mai este utilă terapeutic. Prezența acidului citric este foarte utilă resorbției calciului, compensînd micșorarea activizării resorbției prin scăderea concentrației vitaminei D_2.

5. Recomandăm, în concluzie, pentru acest preparat, o valabilitate de 1 an, cu obiecția ca pentru vitamina D_2 să se realizeze o supradozare de 30% față de concentrația experimentată.

6. Este foarte important ca ambalarea preparatelor să se facă astfel, încît să fie ferite de lumină și cît mai posibil izolate de aer și umiditate (pungi de polietilenă în cutii de carton sau foi metalice).

BIBLIOGRAFIE

1. V. CIOCĂNELEA și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 11, p. 647.
2. V. CIOCĂNELEA și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 8, p. 489.
3. O. BUGNARIU și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 11, p. 653.
4. R. GHERGHINOF și colab. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 11, p. 681.
5. OȚELEANU D., STĂNESCU V. — *Preparate medicamentoase în farmacie*, 1961, II.
6. KEE-NENG WAI, DE KAY H. G., BANKER G. S. — *J. Pharm. Sci.*, 1962, nr. 11, p. 1 076.

Articol intrat în redacție la 19.XII.1967.

Indicele de clasificare: 615.739:615.412.3

RESUME

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, I. Tomoioagă — FORMES MÉDICAMENTEUSES VITAMINISÉES AYANT POUR SUPPORT DES GRANULÉS EXPANDÉS. V. GRANULÉS EXPANDÉS À SELS MINÉRAUX DE CALCIUM, PHOSPHORE, VITAMINES C ET D_2

On a cherché à réaliser un produit à sels de calcium. Le produit a été élaboré sous forme de granulés expandés dragéifiés par un processus technologique adéquat, destiné à assurer la stabilité des vitamines lors de la préparation, ainsi qu'au cours de la conservation.

Comparativement à d'autres formes contenant des sels de calcium, utilisées en thérapeutique ou élaborées par nous dans d'autres travaux, le goût du médicament est considérablement amélioré, à peine perceptible, ce qui est dû à l'insolubilité des sels de calcium utilisés, au support céréalier, au sucre de l'acide citrique, à la vitamine C et à l'aromatisant. Pour assurer l'assimilation de l'ion de calcium contenu dans les sels insolubles, on a recouru aussi à l'apport d'acidité réalisé à l'aide de l'acide citrique et de l'acide ascorbique. Conjointement avec l'acide chlorhydrique du suc gastrique, ces substances interviennent dans le passage du calcium sous forme assimilable.

La conservation du produit est bonne. En ce qui concerne les vitamines, dans le cas de la vitamine C on a constaté une réduction de la 10% au cours d'une année. Dans le cas de la vitamine D_2 la diminution de la concentration est inévitable même pour les produits conservés en conditions absolument spéciales (atmosphère d'azote). On recommande comme terme de validité la période d'une année et on recourt en même temps à un surdosage de 30%.

Une importance particulière présentent l'emballage et les conditions de conservation qui le mettent à l'abri de la lumière et, autant que possible de l'air et de l'humidité.

ZUSAMMENFASSUNG

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, I. Tomoioagă — VITAMINAGERREICHERTE ARZNEIMITTELFORMEN MIT EXPANDIERTEN GRANULATTRÄGER. V. EXPANDIERTE GRANULATE MIT KALZIUM- UND PHOSPHORMINERALSALZEN UND VITAMIN C UND D_2

Verff. bemühten sich um die Herstellung eines vitaminangereicherten Präparats mit Kalziumsalzen. Das Präparat wurde in Form von Dragees mit expandierten Granulaten hergestellt unter Anwendung eines entsprechenden technischen Verfahrens zur Gewährleistung der Stabilität der Vitamine sowohl bei der Herstellung als auch während der Aufbewahrung.

Im Vergleich zu anderen in der Therapeutik angewendeten oder von Verff. bei anderen Versuchen hergestellten Kalziumsalzpräparaten ist der Geschmack des Medikaments stark verbessert, kaum spürbar. Das ist eine Folge der Unlöslichkeit der verwendeten Kalziumsalze, der Getreideunterlage, des Zitronensäurezuckers, des C-Vitamins und des aromatisierenden Mittels. Zur Gewährleistung der Assimilation des Kalziumions aus den unlöslichen Salzen wurde ein Säurezusatz verwendet bestehend in Zitronen- und Askorbinsäure. Neben der Salzsäure des Magensafts bewirken diese Säuren einen Übergang des Kalziums in eine assimilierbare Form.

Das Präparat lässt sich gut aufbewahren. Was die Vitamine anbelangt, so wurde bei C-Vitamin eine Abnahme desselben um 10% im Verlaufe eines Jahres fesgestellt. In Bezug auf Vitamin D_2 ist die Abnahme seines Gehaltes unvermeidlich auch bei einer Aufbewahrung des Präparats unter ganz besonderen Bedingungen (stickstoffangereicherte Luft). Es wird eine Gültigkeitsdauer von einem Jahr vorgeschlagen und ausserdem eine Überdosierung von 30%.

Besondere Bedeutung kommt der Verpackung und der Aufbewahrungs art zu, u.zw. Lichtabschluss und, wenn möglich, Schutz vor Luftzufuhr und Feuchtigkeit.

SUMMARY

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, I. Tomoioagă — VITAMINIZED DRUGS WITH EXPANDED GRANULES SUPPORT. V. EXPANDED GRANULES WITH MINERAL SALTS, CALCIUM, PHOSPHORUS, VITAMIN C AND VITAMIN D_2

The authors endeavoured to obtain a preparation with vitaminized calcium salts. This was elaborated under the form of expanded granules by an adequate technological process ensuring the stability of vitamins during processing and conservation.

As compared to other forms of calcium salts currently employed in therapy or elaborated by us in other studies, the taste of drug is much improved, in fact it is hardly perceptible. This is due to the insolubility of calcium salts employed to the cereal support, sugar, citric acid, vitamin C and to aromatized compounds. Assimilation of calcium ions from the insoluble salts was secured by the acidity generated by citric acid and by ascorbic acid. Together with the clorhydric acid contained in the gastric juice these substances enhance the passage of calcium.

Conservation of the preparation is satisfactory.

With regard to vitamin content a 10% fall in the activity of vitamin C was observed over a one-year period. In the case of vitamin D_2 a lowering of concentration cannot be avoided, even for preparations conserved in very special conditions (nitrogen atmosphere).

A one-year valability of the preparation is suggested as well as 30% over dosage.

Of particular importance are package and protection from light, air and humidity.

РЕЗЮМЕ

В. Чокэнеля. Отилия Бугнариу, Адриана Попович, Виорика Филипаш, Аурелия Руб-Сайдак, И. Томойоагэ — СОДЕРЖАЩИЕ ВИТАМИНЫ РАСТВОРИМЫЕ ГРАНУЛИРОВАННЫЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ФОРМЫ. СООБЩЕНИЕ V. РАСТВОРИМЫЕ ГРАНУЛИ, СОДЕРЖАЩИЕ МИНЕРАЛЬНЫЕ СОЛИ КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА, ВИТАМИН С И ВИТАМИН D_2

Авторы задались целью получить препарат, содержащий витаминизированные соли кальция. Этот препарат был создан в форме гранулированных, растворимых драже, при помощи соответствующего технологического процесса,обеспечивающего стабильность витаминов как при приготовлении препарата, так и при последующем его хранении.

По сравнению с другими медикаментозными формами, содержащими соли кальция и применяемыми для лечения, или же по сравнению с формами, приготовленными авторами в других работах, вкус лекарства в этом препарате значительно улучшен и он едва чувствуется, что объясняется нерастворимостью примененных солей кальция, злаковой основой, наличием сахара и лимонной кислоты, витамина С, а также наличием ароматического вещества. Для обеспечения всасывания ионов кальция из нерастворимых солей, авторы увеличивали кислотность, добавляя лимонную и аскорбиновую кислоту. Наряду с соляной кислотой, содержащейся в желудочном соке, эти вещества содействуют переходу кальция в усваиваемую организмом форму.

Сохраняемость препарата можно считать удовлетворительной. Что же касается витаминов, то относительно витамина С отмечается его снижение на 10 % в течение одного года. Если речь идет о витамине D_2, снижение его концентрации является неизбежным даже если препарат сохраняется в совершенно особых условиях(в атмосфере азота).

Рекомендуется его хранение в течение не больше 1 года и, вместе с тем, увеличение его содержания на 30 %.

Большое значение имеют упаковка и условия хранения, которые должны обеспечить защиту от света и, по возможности, — от действия воздуха и влажности.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 7, anul 1968

Studiu spectrofotometric asupra sistemului Co (II)-Dihidrazinftalazin

I. GRECU, ELENA CUREA

În lucrări anterioare (1—7), am studiat posibilitatea folosirii 1-4-dihidrazinoftalazinei (DHF) ca ligand în chimia coordinativă. În acest scop, am sintetizat și descris tiocianații (5), sulfații (6), benzoații (7) și selenocianații dihidrazinftalazin-metalici, cît și aplicațiile lor la determinarea DHF ca atare sau asociată în forme farmaceutice.

Continuînd cercetările noastre privitoare la benzoații dihidrazinftalazin-metalici, am constatat că DHF formează cu Co(II), în mediu hidroalcoolic, la pH = 7,8—8,9, în prezența unui exces de benzoat de sodiu, un compus solubil și stabil, colorat în albastru-violet.

În prezenta lucrare, comunicăm rezultatele obținute de noi, privitoare la studiul spectrofotometric al sistemului Co (II) : dihidrazinftalazin în prezența benzoatului de sodiu. Astfel, am determinat :

— Condițiile optime (λ, pH, exces de reactiv), în care componenții reacționează în mediu hidroalcoolic, formînd compusul colorat.

— Stabilitatea complexului, format, în funcție de timp.

— Raporturile de formare și constantele de instabilitate.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Aparatură : pentru măsurători spectrofotometrice, am folosit un spectrofotometru tip „Spekal".

Măsurătorile de pH au fost efectuate cu un pH-metru M.V. 11 pe scară de pH — 0—14 la 21°. S-au folosit electrozi de sticlă și calomel.

Reactivi :

— soluție apoasă de sulfat de 1-4-dihidrozinftalazin 2.10^{-4} M. ;

— soluție alcoolică de $Co(NO_3)_2.6H_2O$ 3.10^{-3} M. ;

— soluție apoasă de benzoat de sodiu 1%.

Variaţia extincţiei în funcţie de lungimea de undă este trecută în fig. 1; se observă că extincţia este maximă la 580—590 nm.

Influenţa excesului de reactiv şi a benzoatului de sodiu asupra extincţiei este dată în fig. 2 A şi B.

Efectul pH asupra formării complexului este dat în fig. 3; se observă că absorbţia este maximă la pH = 7,8—8,9, ceea ce dove-

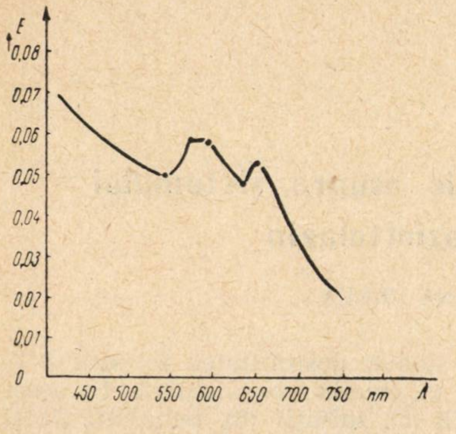


Fig. 1. — Variaţia extincţiei în funcţie de lungimea de undă λ.

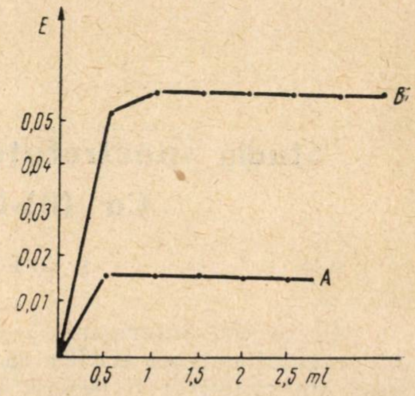


Fig. 2. — Variaţia extincţiei în funcţie de excesul de reactiv (A); variaţia extincţiei în funcţie de excesul de benzoat de sodiu soluţie 1% (B).

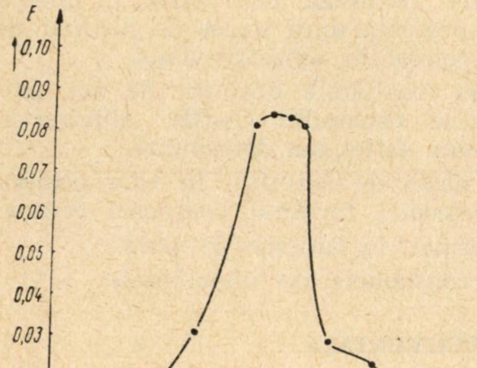


Fig. 3. — Variaţia extincţiei în funcţie de pH.

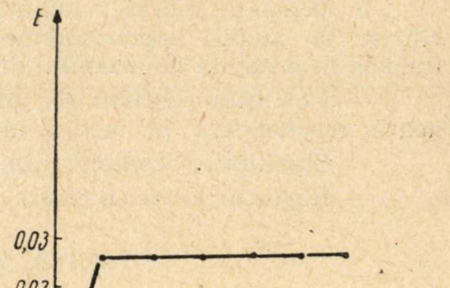


Fig. 4. — Variaţia extincţiei în funcţie de timp.

deşte că în sistemul Co(II)-dihidrazinftalazina se formează, în condiţiile noastre de lucru, o singură combinaţie complexă, stabilă la acest pH. Micşorarea pH prin adăugare de HCl diluat sau mărirea lui prin adăugare de NH_4OH duce la decolarea soluţiei.

Stabilitatea complexului în funcție de timp se poate urmări în fig. 4, din care rezultă că reacția se produce instantaneu și complexul colorat este stabil peste 5 ore.

Studiul cantitativ al sistemului Co (II)-dihidrazinoftalazină

Pentru stabilirea raportului stoichiometric dintre cei doi componenți la pH = 7,8—8,5 am folosit metoda variațiilor continui, utilizată de Job și metoda rației molare a lui Yoe și Yones (9). S-au folosit trei serii de soluții echimoleculare de [$Co(NO_3)_2.6H_2O$ și sulfat 1-4-dihidrazinoftalazină] concentrații 1.4 10^{-4} ; 2,8 10^{-4} și 4.10^{-4}.

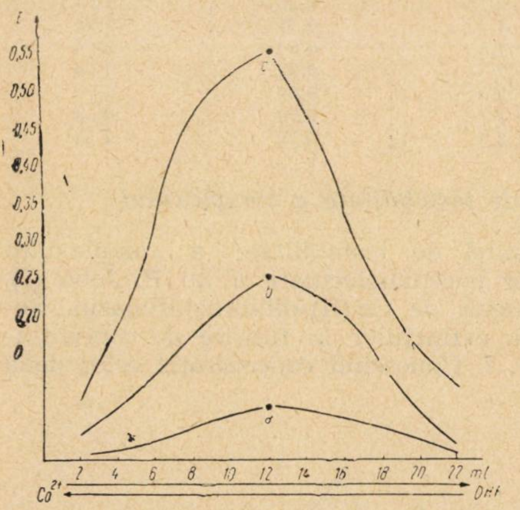


Fig. 5. — Metoda Job (soluții echimoleculare)
a — 1, 4.10^{-4}; b — $2,8.10^{-4}$; c — 4.10^{-4}.

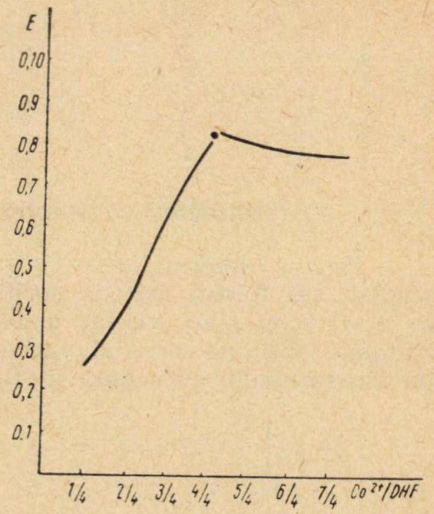


Fig. 6. — Metoda „raportului molar".

S-a lucrat în baloane cotate de 25 ml cu cantități de DHF-sulfat, indicate în tabelul I, la care s-a adăugat 1 ml soluție benzoat de sodiu 1%, completîndu-se la semn cu soluție alcoolică de $Co(NO_3)_2 6H_2O$.

Rezultatele obținute sînt trecute în tabelul I și fig. 5.

Din datele tabelului I și ale fig. 5, se constată că raportul stoichiometric, în care se combină componenții, este de 1:1 [Co(II) : DHF].

580 nm *Tabelul I*

Nr. crt.	DHF (ml)	CO^{2+} (ml)	$1.4.10^{-4}$	$2,810^{-4}$	4.10^{-4}
1	2	22	0,006	0,035	0,080
2	4	20	0,014	0,07	0,170
3	6	18	0,028	0,115	0,300
4	8	16	0,045	0,170	0,470
5	10	14	0,065	0,210	0,520
6	12	12	0,075	0,250	0,550
7	14	10	0,069	0,230	0,460
8	16	8	0,060	0,200	0,325
9	18	6	0,045	0,130	0,230
10	20	4	0,030	0,065	0,150
11	22	2	0,015	0,025	0,160

Același raport de combinare 1:1 (Co : DHF) s-a verificat și prin metoda rațiilor molare (9). Rezultatele determinărilor sînt trecute în tabelul II și fig. 6.

580 nm *Tabelul II*

Nr. crt.	DHF 2.8.10^{-3} (ml)	Co^{2+}.2.8.10^{-3} (ml)	E	Co^{2+}/DHF
1	2	0,5	0,26	1 : 4
2	2	1	0,41	2 : 4
3	2	1,5	0,64	3 : 4
4	2	2	0,82	4 : 4
5	2	2,5	0,80	5 : 4
6	2	3	0,79	6 : 4
7	2	3,5	0,78	7 : 4

Determinarea constantei de instabilitate a complexului

Pentru determinarea constantei de instabilitate a complexului studiat, am folosit metoda seriilor neechimoleculare a lui P. Jobb (8). În acest scop s-au studiat amestecuri de Co (II)-dihidrazinftalazin. Rezultatele obținute privind variația extincțiilor în funcție de concentrația amestecurilor este dată în fig. 7. Cunoscînd concentrația celor două

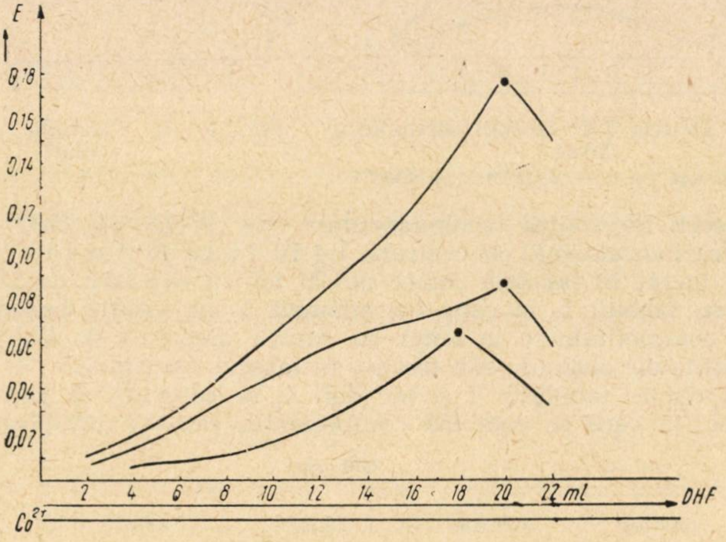


Fig. 7. — Metoda Jobb (soluții neechimoleculare) pentru determinarea constantei de instabilitate.

soluții, cît și raportul lor stoichiometric, după determinarea pe fiecare curbă a compoziției maxime corespunzătoare valorii maxime a extincției, s-a calculat constanta de instabilitate, aplicînd formula lui Jobb la condițiile noastre de lucru (m = n = 1)

$$K = \frac{C_1 \, [(p+1) \, (x-1)]^2}{(p-1) \, (1-3x)},$$

în care :

C = concentraţia molară a soluţiei de Co (II) ;
x = ml DHF/25, pentru care extincţia este maximă ;
p = raportul concentraţiilor molare DHF/Co^{2+} ;
$m = n = 1$.

Tabelul III

Nr. crt.	DHF. 0,7 10^{-4} (ml)	Co^{2+} 2,1 10^{-4} (ml)	E
1	2	22	—
2	4	20	0,005
3	6	18	0,008
4	8	16	0,01
5	10	14	0,015
6	12	12	0,026
7	14	10	0,038
8	16	8	0,051
9	18	6	0,055
10	20	4	0,049
11	22	2	0,032
	DHF.0,7 10^{-4} (ml)	Co^{2+} 4,2.10^{-4} (ml)	E
	2	22	0,006
	4	20	0,015
	6	18	0,026
	8	16	0,036
	10	14	0,046
	12	12	0,062
	14	10	0,065
	16	8	0,070
	18	6	0,079
	20	4	0,085
	22	2	0,060
	DHF 0,15.10^{-3}	Co^{2+} 1.05 10^{-3}	E
	2	22	0,01
	4	20	0,02
	6	18	0,03
	8	16	0,05
	10	14	0,067
	12	12	0,085
	14	10	0,105
	16	8	0,125
	18	6	0,150
	20	4	0,175
	22	2	0,150

Tabelul IV

Nr. crt.	C_1	C_2	p	x	K	K mediu
1	2,1.10^{-4}	0,7.10^{-4}	0,33	0,72	1.10^{-4}	
2	4,2.10^{-4}	0,7.10^{-4}	0,16	0,8	0,4.10^{-4}	0,6.10^{-4} sau
3	1.05 10^{-3}	0,15 10^{-3}	0,14	0,8	1.10^{-4}	(6.10^{-5})

Din datele experimentale obţinute (tabelul nr. 3 şi fig. 7) se calculează constantele de instabilitate, ale căror valori sînt trecute în tabelul nr. IV.

Determinarea spectrofotometrică a sulfatului 1,4-dihidrazinoftalazinei cu Co(II)

Studiul spectrofotometric al sistemului Co (II)-dihidrazinftalazină ne-a permis să folosim reacţia de culoare amintită la determinarea spectrofotometrică a sulfatului de 1,4-dihidrazinftalazinei. În acest scop, am stabilit domeniul de concentraţie în care complexul colorat se supune legii Lambert-Beer, după cum urmează :

În baloane cotate de 25 ml, se măsoară exact cantităţi variabile de sulfat 1,4-dihidrazinftalazină de concentraţie $2{,}10^{-4}$ m în coluţie apoasă ; se adaugă 1 ml soluţie apoasă benzoat de sodiu 1% şi se tratează cu 0,5 ml soluţie alcoolică de azotat de cobalt (II) 0,07%. Se completează la semn cu alcool etilic şi după 5 minute se poate face citirea extincţiilor la 580 mm, faţă de alcool etilic 95°, folosind cuve de 0,5 cm.

Rezultatele determinărilor sînt trecute în tabelul V şi fig. 8.

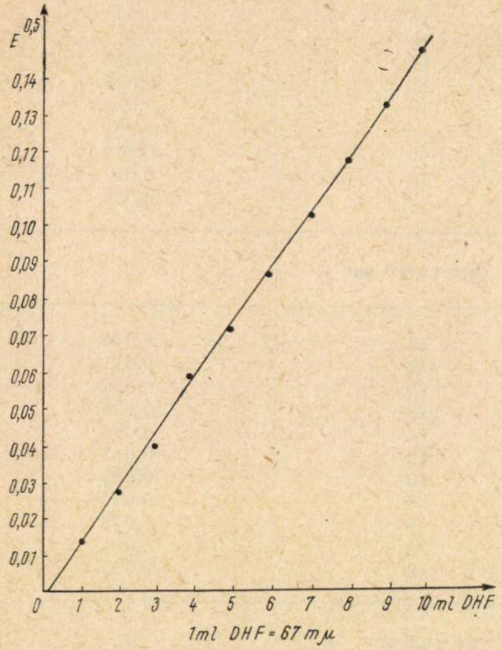


Fig. 8. — Legea Lambert-Beer pentru sistemul Co^{2+} : DHF.

Tabelul V

Nr. crt.	DHF. SO_4 (ml)	2.10^{-4} m (μg)	$Co(NO_3)_2.6H_2O$ 0,07% (ml)	Natriu benzoic (ml)	E (nm)
1	1	67	0,5	1	0,013
2	2	134	0,5	1	0,025
3	3	201	0,5	1	0,039
4	4	268	0,5	1	0,058
5	5	335	0,5	1	0,071
6	6	402	0,5	1	0,086
7	7	469	0,5	1	0,101
8	8	536	0,5	1	0,116
9	9	603	0,5	1	0,131
10	10	670	0,5	1	0,146

Bibliografia la autori.

Articol intrat în redacţie la 5.XII.1967.

Indicele de clasificare : 615—014.3:547.52

RÉSUMÉ

I. Grecou, Elena Courea — ETUDE SPECTROPHOTOMÉTRIQUE DU SYSTÈME Co (II)-DIHYDRAZINEPHTALAZINE

On effectue une étude spectrophotométrique de la réaction entre le sulfate de 1-4-dihydrazinephtalazine et Co (II).

On expose les conditions optimums dans lesquelles a lieu la formation du complexe. On détermine ensuite le rapport de combinaison des composantes, en utilisant à cette fin la méthode des séries isomolaires et de la ration molaire. A l'aide de la méthode des séries non-équimoléculaires on détermine la constante d'instabilité du complexe coloré. La valeur moyenne de ce dernier est K = $0{,}610^{-4}$. A la lumière de cette étude, les auteurs proposent une méthode spectrophotométrique de dàtermination du sulfate de 1-4-dihydrazinephtalazine.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Grecu, Elena Curea — SPEKTROFOTOMETRISCHE UNTERSUCHUNG DES Co (II)-DIHYDRAZINPHTALAZINSYSTEMS

Verff. unternehmen eine spektrofotometrische Untersuchung der Reaktion zwischen 1-4-Dihydrazinphtalazinsulfat und Co (II).

Es werden die optimalen Bedingungen festgestellt, unter denen die Bildung des Komplexes stattfindet. Hierauf wird das Verbindungsverhältnis der Bestandteile unter Benutzung des Verfahrens der isomolaren Reihen und der Molarzahl bestimmt. Mit Hilfe des Verfahrens der nichtäquimolekularen Reihen wird die Instabilitätskonstante des gefärbten Komplexes bestimunt. Der Mittelwert derselben beträgt K = $0{,}610^{-4}$. Aufgrund dieser Untersuchung wird ein spektrofotometrisches Verfahren zur Bestimmung des 1-4-Dihydrazinphtalazinsulfats vorgeschlagen.

SUMMARY

I. Grecu, Elena Curea — SPECTROPHOTOMETRIC STUDY ON THE Co (II)-DIHYDRAZINOPHTALAZINE SYSTEM

A spectrophotometric study was made on the reaction between 1-4-dihydrazinophtalazine sulphate and Co (II).

Optimal conditions were established for the formation of the complex. The rate of combination was determined for the components by means of isomolar series and of the molar ratio. With the aid of non-equimolar series the instability constant was determined for the coloured complex. The average value of this constant is K = $0{,}610^{-4}$. Based on this study a spectrophotometric method is suggested for the determination of 1-4-dihydrazinophtalazine sulphate.

РЕЗЮМЕ

И. Греку, Елена Куря — СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ Co (II) — ДИГИДРАЗИНФТАЛАЗИН

Авторы подвергли спектрофотометрическому исследованию реакцию соединения сульфата 1-4-дигидразинфталазин и Co (II).

Были установлены оптимальные условия, при которых происходит образование комплекса. Было установлено затем сочетание компонентов с применением метода изомолярных серий, а также и молярной пропорции. При помощи метода неэквимолекулярных серий были установлены константы неустойчивости окрашенного комплекса, среднее значение которого представлено уравнением $K = 0{,}610^{-4}$. На основании результатов этих исследований авторы предлагают разработанный ими спектрофотометрический метод определения сульфата 1-4-дигидразинфталазина.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 7, anul 1968

Acţiunea citostatică a 2-alilamino-4-metil-5-acetil-tiazol şi a 2-alilamino-4-etil-5-metiltiazol, determinată pe alga verde monocelulară *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod

S. POP, F. GAGIU, VIORICA ARUŞTEI, M. KORY, C. TOMUŞ, GH. CSAVASSY, ELENA BELEŞEL

Disciplina de Farmacodinamie I.M.F. Cluj, Institutul oncologic, Cluj

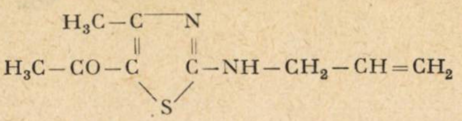
Alături de metodele clasice de farmacodinamie, fitofarmacodinamia începe să-şi croiască drum în studiul acţiunii şi controlului biologic al medicamentelor. Prin modul în care permite elucidarea unor procese biologice sub acţiunea medicamentelor la nivelul membranei celulare, în citoplasmă şi nucleul celular, testul pe organisme vegetale deschide calea cercetării şi uşurează abordarea mijloacelor celor mai potrivite de investigaţie.

În urma experienţei însuşite de noi de mai mulţi ani, prin utilizarea butaşilor foliari de *Saintpaulia Ionatha*, a plantulelor de *Phaseolus vulgaris* şi a boabelor germinate de *Zea mays* (3), am considerat util să introducem în studiul mecanismelor de acţiune a medicamentelor alga verde monocelulară Scenedesmus acutus (Meyen) Chod., plecînd de la considerentul că elementele celulare şi procesele biologice care au loc în celula vegetală pînă într-un anumit stadiu sînt superpozabile cu cele din celula animală şi celula umană.

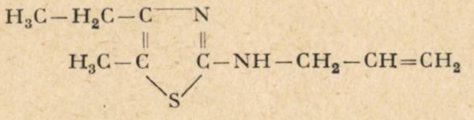
Cercetările noastre de pînă acum atestă valoarea testului vegetal preconizat de noi în studiul acţiunii, în special a medicamentelor cu potenţial stimulator sau inhibitor celular (2, 4, 5, 6). Rezultatele obţinute de noi au fost confirmate pe alte teste şi de alţi cercetători (1, 7, 8, 9).

În această lucrare ne-am propus urmărirea potenţialului citostatic pe alga verde monocelulară *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod. a două substanţe noi, obţinute pe cale de sinteză în Laboratorul de sinteze organice a Institutului de oncologie din Cluj şi ale căror formule de structură sînt următoarele:

I. *2-alilamino-4-metil-5-acetiltiazol:*



II. *2-alilamino-4-etil-5-metiltiazol:*



MATERIAL ŞI METODA DE LUCRU

În eprubete obişnuite, cu diametrul de 1,5 cm, peste 10 ml mediu nutritiv Benecke, am introdus 0,2 ml dintr-o suspensie omogenă de *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod., după metoda preconizată de St. Péterfi.

Pentru prima substanţă am utilizat 40 de eprubete, grupate în 8 loturi, iar pentru a doua substanţă am utilizat 35 de eprubete, grupate în 7 loturi. Am realizat, astfel, două serii de experienţe paralele.

Primul lot din fiecare serie de experienţe l-am utilizat ca martor. De la al doilea lot, la fiecare serie de experienţe, în mediul însămînţat cu algă, am adăugat substanţa I, respectiv II, realizînd următoarele concentraţii: 1/1 000 000; 1/500 000; 1/100 000; 1/50 000; 1/10 000 şi 1/5 000. Pentıu substanţa I, fiind mai solubilă, am realizat şi concentraţia 1/1 000.

Valoarea numerică a algelor a fost urmărită la microscop, cu ajutorul lamei Buerker, la însămînţarea algei, apoi la 2-4-6 şi 8 săptămîni de la începutul experienţei, iar biomasa celulară a fost determinată la fotometrul Pulfrich (Zeiss), cuva 0,997, filtrul L2 57.

Tabelul I

I. 2-alilamino-4-metil-5-acetiltiazol

	La însămînţare		După 2 săptămîni		După 4 săptămîni		După 6 săptămîni		După 8 săptămîni	
	Numărul algelor /mm²	Extincţie	Numărul algelor /mm²	Extincţie	Numărul algelor /mm²	Extincţie	Numărul algelor /mm²	Extincţie	Numărul algelor /mm²	Extincţie
Martor	21	0,02	149	0,40	557	1,16	808	1,54	839	1,92
0,10 $g^0/_{00}$	22	0,02	27	0,10	12	0,08	12	0,10	40	0,20
0,20 $g^0/_{00}$	22	0,02	25	0,10	10	0,08	6	0,06	13	0,12
1,00 $g^0/_{00}$	22	0,02	23	0,10	9	0,08	6	0,06	9	0,10
II. 2-alilamino-4-etil-5-metiltiazol										
Martor	23	0,02	151	0,30	377	0,70	755	1,24	742	1,74
0,10 $g^0/_{00}$	24	0,03	8	0,08	5	0,06	26	0,08	210	0,36
0,20 $g^0/_{00}$	24	0,03	6	0,08	6	0,06	18	0,08	64	0,26

În tabelul I sînt prezentate, comparativ față de martor, concentrațiile substanțelor care s-au dovedit cele mai activ inhibitoare asupra multiplicării algei.

În tabelul II se poate urmări, în valori procentuale, raportate la martor, potențialul citostatic al substanțelor în concentrațiile dovedite a fi cele mai active.

Din analiza celor două tabele prezentate, rezultă că substanțele luate în studiu posedă un potențial citostatic evident și acționează inhibitor celular diferențiat asupra algei *Scenedesmus acutus*. Prima substanță s-a dovedit a fi mai activă decît substanța a doua.

Urmărind modul în care se dezvoltă acțiunea citostatică a celor două substanțe, rezultă că prima substanță acționează în timp, cel mai intens efort apare după 6 săptămîni de contact cu alga în concentrațiile de 0,10 g‰, 0,20 g‰ și 1 g‰. Substanța a doua acționează citostatic intens de la început, așa cum rezultă din citirile efectuate la 2 și 4 săptămîni. După acest timp, numărul algelor tinde să crească gradat, fără să atingă însă valoarea lotului martor.

CONCLUZII

Din cercetările fitofarmacodinamice efectuate de noi, utilizînd ca test alga verde monocelulară *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod., în care am urmărit potențialul citostatic al 2-alilamino-4-metil-5-acetiltiazol și 2-alilamino-4-etil-5-metiltiazol, rezultă că ambele substanțe posedă această acțiune. Potențialul citostatic pe care îl deține prima substanță s-a dovedit a fi însă mult mai intens față de substanța a doua.

Tabelul II

Concentrația soluțiilor	După 2 săptămîni: Numărul algelor scade față de martor de:	După 2 săptămîni: Extincția biomasei celulare scade față de martor de:	După 4 săptămîni: Numărul algelor scade față de martor de:	După 4 săptămîni: Extincția biomasei celulare scade față de martor de:	După 6 săptămîni: Numărul algelor scade față de martor de:	După 6 săptămîni: Extincția biomasei celulare scade față de martor de:	După 8 săptămîni: Numărul algelor scade față de martor de:	După 8 săptămîni: Extincția biomasei celulare scade față de martor de:	Observații
I. 2-alilamino-4-metil-5-acetiltiazol									
0,10 g‰	5,52 ori	4 ori	46,41 ori	1,45 ori	67,33 ori	15,40 ori	20,97 ori	9,60 ori	
0,20 g‰	5,96 ori	4 ori	55,70 ori	1,45 ori	134,66 ori	25,66 ori	64,53 ori	16,00 ori	
1,00 g‰	7,31 ori	4 ori	61,88 ori	1,45 ori	134,66 ori	25,66 ori	93,22 ori	19,20 ori	
II. 2-alilamino-4-etil-5-metiltiazol									
0,10 g‰	18,87 ori	3,75 ori	75,40 ori	11,66 ori	29,03 ori	15,50 ori	3,53 ori	4,85 ori	
0,20 g‰	25,16 ori	3,75 ori	62,83 ori	11,66 ori	41,94 ori	15,50 ori	11,59 ori	6,69 ori	

BIBLIOGRAFIE

1. CONSTANTINESCU D. GR., CONSTANTINESCU MARGARETA, RETEZEANU MARIA, OȚELEANU RODICA, STROESCU V. — *Acta Botanica Horti Bucurestensis*, 1963, fasc. I, p. 365.
2. PETERFI ,ST., BRUGOVITZKY E., KOZMA J., NAGY-TOTH F. — The Effect of Degranol on the Growth of Plants, *Acta Biol. Acad. Sci. hung.*, 1959, fasc. 2, p. 187.
3. POP S., TICSA I., SAFTA L., MOCANU R. — Acțiunea biostimulatoare a novocainei asupra proceselor de rizogeneză la plante, *Clujul med.*, 1962, nr. 2, p. 77.
4. POP S. — Alga verde *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod., *Natura, Seria biologie*, 1964, nr. 5, p. 78.
5. POP S., GAGIU F., ARUSTEI VIORICA, CSAVASSY GH. — Acțiunea citostatică a unor derivați uretanici asupra algei *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod., *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1965, nr. 3—4, p. 412.
6. POP S., ARUSTEI VIORICA, KORY M. — Urmărirea acțiunii biostimulatoare a novocainei, gerovitalului H_3, energovitalului și vitaminei B_{12} pe alga verde *Scenedesmus acutus* (Meyen) Chod., Comunicare prezentată la Sesiunea științifică, I.M.F., Cluj, decembrie 1965.
7. RETEZEANU MARIA — Studiul acțiunii unor compuși din clasa uretanilor asupra celulei vegetale, *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 9, p. 541.
8. STROHECKER R., HENNIG H. M. — Vitamin Assay, Ed. Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., 1965, p. 168.
9. TRUHAUT R., GUY DEYSSON — *Ann. Pharm. franç.*, 1957, vol. XV, p. 324.

Articol intrat în redacție la 12.I.1968

Indicele de clasificare: 615.771.7:582.263

SUMMARY

S. Pop, F. Gagiu, Viorica Aruștei, M. Kory, C. Tomuș, Gh. Csavassy, Elena Bebeșel — CYTOSTATIC ACTION OF 2-ALYL-AMINO-4-ETHYL-5-METHYL-THIAZOLE AS DETERMINED IN THE MONOCELLULAR GREEN ALGAE, *SCENEDESMUS ACUTUS* (MEYEN) CHOD

The authors followed in the monocellular green algae ,Scenedesmus acutus (Meyen) chod the cytostatic potential of two substances obtained through syntheses at the Oncological Institute of Cluj: 2-alyl-amino-4-methyl-5-acetyl-thiazole and 2-alyl-amino-4-ethyl-5-methyl-thiazole. Numerical values of algae cells were determined by microscopy with the aid of a Burter chamber before seeding. At 2, 4, 6 and 8 weeks cell biological mass was also determined, also with the Pulfrich photometer in a 1 cm path cuvette and with the $L_2$57 filter. It was observed that both substances act as cytostatics the first being more active.

РЕЗЮМЕ

С. Поп, Ф. Гаджиу, Виорика Аруштей, М. Кори, К. Томуш, Г. Човошши, Елена Бебешел — ЦИТОСТАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ 2-АЛИЛ-АМИНО-4-МЕТИЛ-5-АЦЕТИЛТИАЗОЛА И 2-АЛИЛ-АМИНО-4-ЭТИЛ-5-МЕТИЛТИАЗОЛА ОПРЕДЕЛЯЕМОЕ НА ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ЗЕЛЕНЫХ ВОДОРОСЛЯХ *SCENEDESMUS ACUTUS* (MEYEN) *CHOD*

Авторы исследовали — на одноклеточных зеленых водорослях *Scenedesmus acutus (Meyen) Chod* цитостатическое действие двух, полученных синтетическим путем в Клужском онкологическом институте, препаратов. Речь идет о 2-алил-амино-4-метил-5-ацетилтиазоле и 2-алил-амино-4-этил-5-метилтиазоле. Были установлены цифровые показатели клеток водорослей при их исследовании под микроскопом с использованием предметного стекла Бюркера при засевах. Спустя 2—4—6 и 8 недель, одновременно определялись и показатели клеточной биомассы при помощи фотометра Пульфриха (Цейсс), ванночка — 0,997 — фильтр L_2 57. Было установлено, что оба эти препарата оказывают цитостатическое действие. Было установлено также, ьто первое производное оказывает более интенсивное тормозящее действие на клетки водорослей.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 7, anul 1968

Efectele cxtractului de sulfină (*Melilotus officinalis*) asupra regenerării ficatului de şobolan

T. MAROS, G. RÁCZ, L. SERES-STURM, E. BÁLINT, MARGARETA HINTS, E. POENARU

Lucrare efectuată la Catedra de anatomie şi Catedra de farmacognozie, I.M.F., Tîrgu Mureş

Sulfina este unul din drogurile pe care medicina noastră populară le foloseşte la prepararea ceaiurilor cu acţiune hepatobiliară. Potrivit unor observaţii empirice, întărite şi de constatări medicale, tratamentul cu ceai de sulfină duce, în scurt timp, la dispariţia icterului şi la ameliorarea stării generale a bolnavilor hepatici.

Unii autori (1) sînt de părere că efectele terapeutice obţinute în stările de icter se datoresc acţiunii spasmolitice şi de protecţie a parenchimului hepatic, pe care ceaiul de sulfină le exercită asupra sistemului hepatobiliar.

Mecanismele prin care sulfina acţionează asupra ficatului nu sînt pe deplin cunoscute, fapt care ne-a îndemnat să efectuăm cercetări în acest sens. Într-o lucrare anterioară (2), am publicat unele date preliminare.

METODA DE LUCRU

În prima etapă a cercetărilor, am căutat să clarificăm, dacă extractul de sulfină exercită asupra ficatului şi rinichiului efecte toxice. Investigaţiile au fost efectuate pe două loturi, formate din cîte 20 de şobolani sănătoşi. La primul lot am administrat zilnic, printr-o sondă introdusă în stomac, 5 ml din extractul apos uşor încălzit de sulfină (5%), iar la lotul al doilea, aceeaşi cantitate de apă călduţă de robinet.

Metoda de obţinere a extractelor de flori şi iarbă de sulfină a fost următoarea: părţile aeriene ale plantei au fost recoltate din flora spontană şi uscate în condiţii obişnuite. S-au izolat florile utilizate ca atare, iar părţile aeriene înflorite au fost folosite după îndepărtarea tulpinilor mai groase.

S-au preparat extracte apoase în concentraţie de 5%, prin tratare cu apă în fierbere şi menţinere la această temperatură, timp de 5 minute. Înainte de folosire, extractele apoase au fost păstrate 2 zile la temperatură scăzută. 1 ml din extractul de sulfină corespunde la 0,05 g drog uscat; cei 5 ml administraţi ca doză unică pe durata experienţelor, corespund, deci, la 0,25 g

drog/100 g corp. După 30 de zile de la începerea tratamentului, şobolanii au fost sacrificaţi, fragmentele de ficat şi de rinichi fiind prelucrate histologic. Exceptînd semnele unei hiperemii moderate, prezentă în proporţie de 50% în ficat şi de 17% în rinichi, la şobolanii trataţi cu extractul de sulfină nu am remarcat microscopic nici un semn de alterare a parenchimului renal şi hepatic (2). Studiul acţiunii extractului de sulfină asupra regenerării ficatului după o hepatectomie parţială s-a efectuat pe 168 de şobolani albi, de sexe diferite, în greutate de 120—140 g.

Lotul „M" (martor) totalizează 100 de şobolani, la care am executat hepatectomii parţiale după metoda lui Higgins şi Anderson (3), echivalînd cu îndepărtarea a 63,50% (± 6,5%) a întregii mase hepatice.

Lotul „Me_1", format din 33 de şobolani, este tratat zilnic înainte şi după executarea hepatectomiei, cu extract apos din florile de sulfină (5 ml din soluţia 5%), administrat printr-o sondă introdusă în stomac.

Lotul „Me_2", format din 35 de şobolani, primeşte zilnic, înainte şi după hepatectomie, pe aceeaşi cale, o cantitate egală cu cea menţionată din extractul apos al drogului integral.

Modul de preparare a extractului de sulfină este identic cu cel descris. Administrarea a început cu 3 zile înainte de hepatectomie şi a fost continuată după această intervenţie, pînă în zilele cînd au avut loc sacrificările (24 de ore; 3, 7, 14, şi 21 de zile).

Regenerarea ponderală a ficatului s-a calculat cu formula lui Canzanelli (4), luînd în consideraţie coeficientul de corecţie propus de Bengmark şi Olsson (5).

Materialul de analiză, fixat în formol (10%) şi în lichidul Carnoy, a fost secţionat la gheaţă şi in blocuri de parafină, cupele fiind colorate cu: hematoxilină-eozină, Sudan III, reacţia Feulgen şi metoda verde de metil-pironină.

Indicele de mitoză şi procentul hepatocitelor cu doi nuclei au fost calculate pe baza numărării a cîte 2 500 de celule hepatice la fiecare animal. Rezultatele le-am analizat statistic, după metoda Student.

REZULTATE

La şobolanii trataţi cu extractul de sulfină, culoarea regeneratului hepatic este de la început normală, contrastînd cu nuanţa gălbuie a ficatului rezidual, evidenţiabilă la lotul martor. De altfel, acesta este un fenomen obişnuit după rezecţiile de ficat. Diferenţa de culoare în raport cu martorii apare mai pregnant la şobolanii care primiseră extract de flori de sulfină.

Datele procentuale medii ale sporului ponderal hepatic sînt exprimate statistic în tabelul I.

Tabelul I

		Regenerare (%)	Zile după hepatectomie 3	7	14	21
Lotul	M	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	73,6±1,1	83,1±0,2	90,8±0,7	100,6± 1,5
	Me_1	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	92,1±4,2	98,7±7,3	136,0±7,0	141,2±10,3
		P	0,001	0,001	0,001	0,001
	Me_2	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	96,4±6,4	105,2±3,3	128,2±6,1	124,8±4,4
		P	0,001	0,001	0,001	0,001

Cifrele din tabel exprimă valorile medii ale grupurilor formate din cîte 20 de şobolani martori şi din cîte 7—8 şobolani din loturile Me_1 şi Me_2. Nu figurează valorile obţinute la 24 de ore, deoarece, la acest interval, nu am găsit diferenţe în comparaţie cu martorii.

Analiza microscopică a preparatelor demonstrează că încărcarea grasă a ficatului rezidual este mult redusă ca grad şi extindere la şobolanii trataţi cu extractul drogului. Astfel, în ziua a 3-a, la lotul „ME_1“, granulele sudanofile în citoplasma celulelor hepatice se observă răzleţ ; ceva mai frecvent la „Me_2“, dar mult sub valoarea steatozei evidenţiabile la lotul hepatectomizat şi netratat.

La şobolanii din lotul tratat cu extract de flori („Me_1“), grăsimea dispare din ziua a 7-a; ceva mai tîrziu (în ziua a 11), la cei care primiseră extractul drogului integral, spre deosebire de martori, la care semnele unei steatoze moderate se relevă şi în ziua a 14-a după hepatectomie. Acest fapt explică diferenţa, evidenţiabilă şi cu ochiul liber, între culoarea normală (brună-închisă) a regeneratului hepatic la loturile tratate şi cea cafenie-gălbuie, caracteristică martorilor.

Hepatocitele depăşesc cu mult dimensiunile normale, nucleii celulari apar balonaţi, fenomen asupra căruia vom reveni în continuare. ADN nu prezintă diferenţe în raport cu martorii; în schimb, ARN apare în concentraţie crescută la 24 de ore şi în zilele 3, 7 şi 14 (la lotul „Me_2“), respectiv în zilele 7 şi 14 (la lotul „Me_1“).

În afară de aspectele amintite, tabloul microscopic nu a prezentat faţă de martori nici o deosebire esenţială. Frecvenţa mitozelor şi a hepatocitelor cu doi nuclei este redată statistic în tabelul II.

Tabelul II

			Lotul					
			M		Me_1		Me_2	
			m	bi	m	bi	m	bi
24 de ore		$\bar{x} \pm S\bar{x}$	6,0±0,4	3,4±0,3	5,2±0,7	3,7±0,6	5,3±0,6	4,1±0,7
		t	—	—	1,472	0,608	1,416	1,427
		P	—	—	0,20	0,60	0,20	0,20
Zile	3	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	4,3±0,3	6,0±0,3	4,9±0,5	4,6±0,5	3,2±0,3	4,6±0,3
		t	—	—	0,772	3,312	1,656	3,680
		P	—	—	0,50	0,01	0,20	0,01
	7	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	1,9±0,1	5,4±0,3	2,4±0,5	8,5±1,5	2,9±0,3	9,0±1,6
		t	—	—	1,037	2,944	2,576	3,312
		P	—	—	0,40	0,02	0,05	0,01
	14	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	0,8±0,1	4,3±0,6	0,5±0,1	7,1±0,5	0,2±0,07	7,4±0,7
		t	—	—	0,917	2,760	1,714	2,760
		P	—	—	0,40	0,02	0,20	0,02
	21	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	0,09±0,01	3,8±0,2	0,1	1,1±0,5	0,04	5,9±0,8
		t	—	—	0,092	4,416	0,547	3,128
		P	—	—	0,90	0,001	0,60	0,01

Notă : m = mitoze ; bi = hepatocite binucleate.

DISCUŢII

Din tabelul I, reiese că extractul apos de sulfină determină, pe toată durata perioadei de observaţie, o creştere ponderală a regeneratului hepatic, semnificativ superioară martorilor. Steatoza nu poate explica acest fenomen, deoarece la loturile tratate ea este mai redusă decît la martori şi dispare mai timpuriu decît la aceştia din urmă.

De asemenea, nici mitozele (exceptînd grupul „Me_2“, sacrificat în ziua a 7-a) nu reflectă diferenţe esenţiale în raport cu martorii.

În schimb, proporţia celulelor binucleate creşte semnificativ în zilele 7 şi 14 (mai puţin în ziua a 21-a) după hepatectomie. Asupra importanţei celulelor binucleate, ca indicatori care exprimă mai fidel decît mitozele efortul regenerativ al ficatului, am insistat în lucrări anterioare (6).

Rezultă, deci, că în a doua etapă a regenerării hepatice, extractul de sulfină stimulează electiv mecanismele celulare specifice ficatului, reflectate de sporul numeric al hepatocitelor cu doi nuclei.

Acest fapt nu poate explica decît parţial cîştigul ponderal hepatic deosebit de accentuat, al şobolanilor trataţi cu extract de sulfină. Cu atît mai mult, cu cît în primele 3 zile se remarcă chiar o neconcordanţă între creşterea în greutate a ficatului rezidual şi scăderea procentului de celule binucleate.

Din acest motiv, ne-am concentrat atenţia asupra dimensiunilor celulare, care — după cum am mai arătat — ni se păruseră de la început mult peste limitele celor întîlnite în cazuri obişnuite.

Pe un nou lot format din 75 de şobolani (25 de martori şi cîte 25 trataţi cu extract de flori de sulfină şi drogul integral), am repetat cercetările anterioare, efectuînd, de această dată, şi determinări citometrice după metoda lui Stowell (7). Volumul citoplasmei şi al nucleului l-am calculat cu ajutorul formulei liniare de volum al sferei, luînd în consideraţie media aritmetică a sumei diametrului maxim şi minim al nucleului şi al hepatocitului întreg, împărţită la 2 (raza sferei). Scăzînd apoi volumul nuclear din cel al întregii celule, se obţine volumul citoplasmei. Măsurările au fost efectuate cu obiectivul micrometru, pe cîte 100 de celule hepatice la fiecare animal.

Cifrele din tabelul următor exprimă în μ^3 valorile medii calculate la cîte un grup format din 5—6 animale.

Tabelul III

		M		Me_1		Me_2	
		V.n.	V.c.	V.n.	V.c.	V.n.	V.c.
Zile	3	84,7	1 892	202,5	2 369	128,5	2 006,7
	7	64,9	964,4	121,3	1 384,8	130,1	2 692,3
	14	64,9	1 032	106,4	2 443,8	79,4	1 465,4
	21	55,7	830,9	180,8	3 385,1	85,2	1 138,2

Notă : V.n. = volum nuclear; V.c. = volum citoplasmatic.

În comparaţie cu martorii (M), valorile celor două loturi tratate cu extract de sulfină prezintă diferenţe atît de pronunţate în favoarea acestora din urmă, încît exprimarea statistică a semnificaţiei este inutilă.

Datele din tabel demonstrează că extractul de sulfină provoacă o hipertrofie globală a celulelor hepatice, mai evidentă sub raportul citoplasmei, care poate explica creşterea mai pronunţată în greutate a regeneratului hepatic la loturile „Me_1" şi „Me_2".

Este un fapt cunoscut că hipertrofia citoplasmei se încadrează în şirul fenomenelor primare ale regenerării hepatice (8). Pe de altă parte, se ştie că mărirea nucleului celulelor hepatice în circumstanţe identice, care exclud ritmicitatea structurală, este un semn al intensificării metabolismului hepatocitar (9). Sporirea notabilă a celulelor cu doi nuclei, împreună cu creşterea volumetrică a complexului nucleu-citoplasmă, denotă că este vorba de o formă particulară de răspuns al ficatului, determinată de factorii hepatostimulatori din extractul de sulfină.

Se pare că la baza acestor fenomene stă o stimulare a proceselor metabolice celulare, fapt întărit şi de observaţia potrivit căreia, la majoritatea şobolanilor trataţi cu extractul de sulfină, se evidenţiază o creştere netă a conţinutului de ARN în celulele ficatului.

CONCLUZII

Extractul apos al florilor şi al drogului integral de sulfină *(Melilotus officinalis)* determină o creştere considerabilă în greutate a ficatului rezidual, după o hepatectomie parţială. Hipertrofia regeneratului hepatic, care depăşeşte cu mult valorile înregistrate la martori, este cauzată de sporul numeric al hepatocitelor cu doi nuclei, de creşterea volumului nuclear şi citoplasmatic şi de mărirea concentraţiei de ARN în celulele hepatice. Aceste fenomene demonstrează că principiile active din sulfină stimulează biosinteza acizilor nucleici în hepatocite şi unele mecanisme celulare specifice regenerării ficatului. Datele de mai sus arată că sulfina, folosită empiric în tratamentul unor afecţiuni hepatobiliare mobilizează biopotenţialul hepatic, fără să exercite asupra ficatului efecte nocive, în doza utilizată.

BIBLIOGRAFIE

1. KELEMEN A., VOFKORI I., FESZT G. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. 11, p. 483.
2. MAROS T., KATONAI B., KOVÁCS V. V. — *Kisérl. Orvostud.*, 1962, vol. 14, p. 314.
3. HIGGINS G. M., ANDERSON R. M. — *Arch. Path.*, 1931, vol. 12, p. 116.
4. CANZANELLI A. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, vol. 157, p. 225.
5. BENGMARK S., OLSSON R. — *Acta Hepato-splen.*, 1963, vol. 10, p. 282.
6. MAROS T., SERES-STURM L., CSIKY N., KOVÁCS V. V. — *„Fegato"*, 1961, vol. 7, p. 39.
7. STOWELL R. E. — *Arch. Path.*, 1948, vol. 46, p. 164.
8. REPCIUK E., OPRAN H., OPROIU A. — Influenţa distrugerii parţiale a scoarţei cerebrale asupra procesului de regenerare hepatică la şobolan. Volumul celei de a II-a sesiuni ştiinţifice I.M.F., Bucureşti, 13—15.IV.1956.
9. HOCHULI R. — *Schweiz. Z. allg. Path. Bakt.*, 1956, vol. 19, p. 288.

Articol intrat în redacţie la 6.X.1967

Indicele de clasificare : 615.32:616.36—008.5

RÉSUMÉ

T. Maros, G. Rácz, L. Seres-Sturm, E. Bálint, Margareta Hints, E. Poenaru — EFFETS DE L'EXTRAIT DE SULFINE *(MELILOTUS OFFICINALIS)* SUR LA RÉGÉNÉRATION DU FOIE DE RAT

On a effectué une série de recherches préliminaires qui ont démontré que l'extrait aqueux de sulfine dosé *per os* n'a pas d'action toxique sur le foie. Les auteurs ont ensuite étudié l'action de cette drogue sur la régénération hépatique après une hépatectomie partielle. L'extrait aqueux des fleurs et de *herba*

a été administré journellement (5 ml de l'extrait à 5%). On a constaté une augmentation de poids du foie résiduel. Le pourcentage des hépatocytes à deux noyaux, le volume nucléaire et cytoplasmatique, ainsi que la teneur en acide ribonucléique présentent des valeur qui dépassent considérablement celles enregistrées chez les rats soumis à une hépatectomie simple (lot témoin). Les auteurs aboutissent à la conclusion que les facteurs actifs contenus dans la sulfine stimulent les mécanismes de la régénération hépatique et la biosynthèse des acides nucléiques dans les hépatocytes.

ZUSAMMENFASSUNG

T. Maros, G. Rácz, L. Seres-Sturm, E. Bálint, Margareta Hints, E. Poenaru — WIRGUNGEN VON SULFINEXTRAKT *(MELILOTUS OFFICINALIS)* AUF DIE REGENERATION DER RATTENLEBER

Verff. fürhten eine Reihe von Voruntersuchungen durch, welche zeigten, dass peroral zugeführter dosierter wässeriger Sulfinextrakt keine Giftwirkung auf die Leber ausübt. Verff. untersuchten hierauf die Wirkung dieses Extraktes auf die Leberregeneration nach partieller Hepatektomie. Der wässerige Extrakt aus den Blüten und den Blättern wurde täglich zugeführt (5 ml de 5%igen Extraktes). Es wurde eine Gewichtszunahme der Restleber festgestellt. Die Zahl der Hepatozyten mit zwei Kernen, das Kern- und Zellplasmavolumen sowie der Ribonukleinsäuregehalt weisen Werte auf, die um vieles jene Werte übertreffen, die bei Ratten mit einfacher Hepatektomie (Vergleichsgruppe) erhoben wurden. Verff. schliessen, dass die Wirkstoffe im Sulfin die Leberregenerationsmechanismen und die Biosynthese der Nukleinsäuren in den Hepatozyten anregen.

SUMMARY

T. Maros, G. Rácz, L. Seres-Sturm, E. Bálint, Margareta Hints, E. Poenaru — EFFECTS OF *MELILOTUS OFFICINALIS* EXTRACTS ON THE REGENERATION OF THE RAT LIVER

A series of preliminary studies have been carried out demonstrating that *per os* administration of Melilotus officinalis extracts has no toxic action on the liver.

The authors investigated further the action of this drug on the hepatic regeneration after partial hepatectomy. An aqueous extract of the leaves and of the flowers of Melilotus officinalis was administered daily (5 ml of 5% extract). An increase in the weight of the remaining liver tissue was observed. Percentage of binucleated hepatocytes, nuclear volume and the volume of the cytoplasma, as well as the contents in ribonucleic acid showed values well over those found in rats followed after simple hepatectomy (controls). The authors conclude that active factors from Melilotus officinalis stimulate the mecanisms of hepatic regeneration and biosynthesis of nucleic acids in hepatocytes.

РЕЗЮМЕ

Т. Марош, Г. Рац, Л. Шереш-Штурм, Э. Балинт, Маргарета Хинтс, Э. Поенару — ДЕЙСТВИЕ ВЫТЯЖКИ ДОННИКА (*Melilotus officinalis*) НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ПЕЧЕНИ КРЫСЫ

Авторы осуществили ряд предварительных исследований, доказавших, что водная вытяжка из донника, — дозированная перорально, — не оказывает токсического действия на печень. Исследовалось, затем, действие этого препарата на регенерацию печени после частичной гепатэктомии. Водная вытяжка из цветов, а также из травы этого растения вводилась ежедневно— по 5 мл 5 % вытяжки, — причем было установлено увеличение веса оставшейся печени.

Процент гепатоцитов, содержащих по 2 ядра, размеры ядра и цитоплазмы, а также и содержание рибонуклеиновой кислоты, представляют значения, которые значительно превосходят значения установленные у крыс, подвергшихся простой гепатэктомии. (Контрольная группа).

Авторы приходят к выводу, что содержащиеся в доннике активные факторы стимулируют механизмы печеночной регенерации, а также и биосинтез нуклеиновых кислот в гепатоцитах.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 7, anul 1968

Contribuţii la studiul acţiunii EDTA asupra celulei vegetale

Nota a II-a: Influenţa EDTA asupra nucleului

MARIA RETEZEANU

Institutul pentru Controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Studiul activităţii EDTA asupra plantelor a format, după cum se ştie, obiectul a numeroase cercetări. O analiză a rezultatelor obţinute arată că această problemă a generat o serie de controverse între diferiţi autori (1, 3, 6, 7, 13). Acest fapt ne-a determinat să întreprindem un studiu complex şi amănunţit al acţiunii acestei substanţe pe celula vegetală.

În lucrarea de faţă, prezentăm datele pe care le-am obţinut urmărind acţiunea EDTA asupra nucleului de *Triticum vulgare* Vill.

MATERIAL ŞI METODA DE LUCRU

Ca material au fost folosite cariopse de grîu germinate *„Triticum vulgare* Vill", soiul Bezostaia.

Germinarea cariopselor de grîu s-a efectuat astfel: s-au pus boabe de grîu să se îmbibe în apă bidistilată timp de 24 de ore, apoi le-am trecut la germinat la temperatura de 25 $\pm$ 1°, în cutii Petri, cu Ø de 25 cm pe rondele de hîrtie de filtru umectate tot cu apă bidistilată. Cariopsele sînt apte pentru a fi folosite, cînd rădăcina lor principală a atins lungimea de circa 1 cm. Soluţiile EDTA au fost preparate cu apă bidistilată în concentraţii diferite.

Se iau o serie de cutii Petri cu Ø de 10 cm, în care se pipetează 15 ml soluţie EDTA concentraţiile: 0,000 1 M; 0,001 M; 0,003 M.

În fiecare cutie Petri se introduc 10 cariopse de grîu germinate şi se lasă să stea în termostat la temperatura de 24—26° timp variabil: 30, 60, 90 de minute; 2, 4, 6, 12, 24 şi 48 de ore.

Primele tatonări orientative s-au efectuat prin metodele rapide carmin acetic (5) sau orceină acetică (11), observaţiile şi interpretarea definitivă a rezultatelor făcîndu-se pe preparate fixate în soluţiile Navachine, Helly şi Benoit şi colorate cu hematoxilină Heindenheim şi reacţia Feulgen (8, 12).

În aceste cercetări am urmărit: 1) să precizăm dacă EDTA influenţează sau nu ciclul mitotic; 2) să stabilim, în cazul în care această substanţă are acţiune, după cîte ore produce maximum de modificări cariologice; 3) să stabilim natura şi intensitatea modificărilor în funcţie de concentraţie.

REZULTATE

Numeroasele experimentări, efectuate în cadrul obiectivelor de mai sus ne-au permis să constatăm următoarele:

— EDTA în concentraţiile folosite nu are nici o acţiune asupra nucleilor în interfază şi profază, în schimb această substanţă produce o serie de modificări la nivelul metafazei, natura şi intensitatea lor fiind în funcţie de concentraţie.

Se ştie că metafaza normală este definită prin 3 caracteristici: a) dispariţia limitelor nucleului; b) dispunerea cromozomilor clivaţi în placa ecuatorială; c) cromatidele unite la nivelul centromerelor.

Examenul microscopic al preparatelor tratate cu EDTA ne-a arătat prezenţa de numeroase pseudometafaze în toate vîrfurile radiculare. O analiză mai atentă a pseudometafazelor demonstrează, pe de o parte, dispariţia limitelor nucleului, iar pe de altă parte prezenţa cromatidelor unite la nivelul centromerelor.

Faptul că cromozomii nu mai sînt dispuşi în placa ecuatorială, ci răspîndiţi în tot corpul celulei, ne-a făcut să ne punem întrebarea dacă acest lucru se datoreşte unei inhibări fuzoriale, caracteristică modului de funcţionare sau altei cauze.

Folosind diverse tehnici noi, nu am putut să punem în evidenţă prezenţa fusului acromatic la nivelul pseudometafazelor, ceea ce ne face să deducem că mecanismul de acţiune al EDTA este asemănător cu cel al colchicinei.

Dispariţia membranei nucleare şi cromozomii clivaţi, ale căror cromatide nu sînt încă separate, permite omologarea la metafază a acestui stadiu al statmocinezei, stadiu la care absenţa fusului conferă un caracter absolut original.

Pe lîngă acestea, pseudometafazele par a fi de lungă durată şi cromatidele manifestă, în acest timp, o tendinţă de separare cu imagini foarte interesante. Astfel, se observă că fiecare cromozom este drept (planşa 1 punctul 6) şi nu curbat în U sau V ca în metafazele normale (planşa 1, punctul 2). În fiecare cromozom cromatidele separate prin clivaj longitudinal sînt paralele.

Un alt fapt important este şi cel al aspectului variat pe care îl prezintă pseudometafazele, în raport cu diferitele regiuni ale meristemului radicular; astfel, cele din planşa 1, punctul 6, sînt pseudometafaze din periblem, iar în planşa 1 punctul 8 sînt pseudometa- şi pseudoanafaze din plerom.

La sfîrşitul pseudometafazei se observă mişcarea cromatidelor tinzînd a se separa unele de altele, rămînînd lipite prin centromerele lor. Corpul în jurul căruia sînt grupaţi cromozomii ocupă, în centrul celulei, locul nucleului; noi îl considerăm ca omologul fusului, un fus fără indiciu de anizotropie şi de polaritate.

Anafaza normală este caracterizată prin separarea cromatidelor şi prin disocierea lor dicentrică. Pseudoanafaza este caracterizată prin ruperea centromerelor; cele două cromatide fiind astfel detaşate unele de altele, ca urmare a paraliziei fuzoriale, ele nu se pot îndepărta şi rămîn paralele (planşa 1, punctul 9). Cromatidele celulelor meristematice apicale sînt în pseudoanafază mai contractate şi mai groase decît cele ale regiunii diferenţiate.

Din cele expuse reiese că EDTA are o acţiune asupra celulei vegetale în diviziune mitotică.

Vom căuta acum să stabilim după cîte ore se produce maximum de modificări cariologice în rădăcinile de grîu supuse acţiunii EDTA. Pentru aceasta, s-au efectuat experiementări cu concentraţii diferite de EDTA şi s-au făcut fixări în soluţiile amintite la 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 de minute; apoi la intervale din 2 în 2 ore, pînă la 12 ore şi la 24 de ore.

Concluzia la care s-a ajuns este că EDTA are o acţiune imediată, observînd unele pseudometafaze chiar din primele 3 minute de acţiune. După aceea, numărul mitozelor aberante creşte progresiv cu timpul de tratament, atingînd maximum la 90 de minute, pentru ca apoi numărul acestora să scadă progresiv.

Pentru a ilustra această variaţie s-a construit o curbă, notînd pe abscisă timpul de tratament exprimat în ore, iar pe ordonată media numerică a aberaţiilor observate.

Un alt obiectiv al prezentului articol a fost şi stabilirea naturii şi intensităţii modificărilor produse de EDTA în funcţie de concentraţie.

Pentru aceasta s-au efectuat mai multe serii de experienţe, fiecare în mai multe repetiţii, după tehnica indicată la început.

a) Radicelele de grîu, tratate cu EDTA, în concentraţii de 0,0001 M; 0,001 M şi 0,003 M, produc după 90—120 de minute de acţiune, maximum de mitoze aberante, care comparate cu mitozele normale (planşa 1, punctele 1, 2, 3, 4) sînt caracterizate prin: alungirea metafazelor, îngroşarea cromozomilor (planşa 1, punctul 5), prezenţa pseudometafazelor (planşa 1, punctele

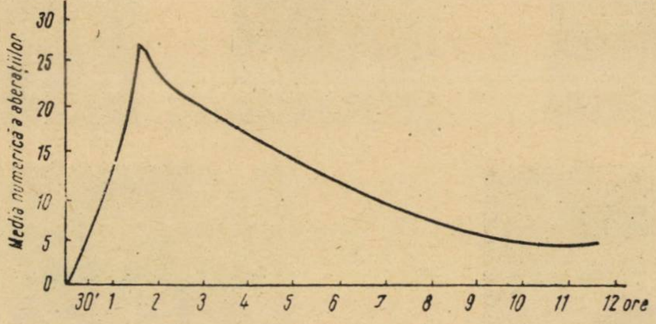


Fig. 1.

6, 7, 8), prezenţa unor pseudoanafaze (planşa 1, punctele 7, 8, 9), care au, de asemenea, cromozomii îngroşaţi, iar la concentraţii mai mari ca 0,003 M se observă acumulări de mitoze în periblem.

După 2 ore de acţiune a acestei substanţe, observăm o descreştere a numărului mitozelor aberante, după cum se vede şi în graficul din fig. 1; iar după 6 ore de acţiune, numărul aberaţiilor scade la jumătate, se mai observă unele tropocineze în meta sau anafază (planşa 1, punctul 10), unele acumulări de mitoze alterate (planşa 2, punctele 16, 17), sincronizări (planşa 1, punctul 11), iar la concentraţii mai ridicate decît 0,003 M; 0,006 M observăm apariţia de rari nuclei cu punţi (planşa 2, punctul 12).

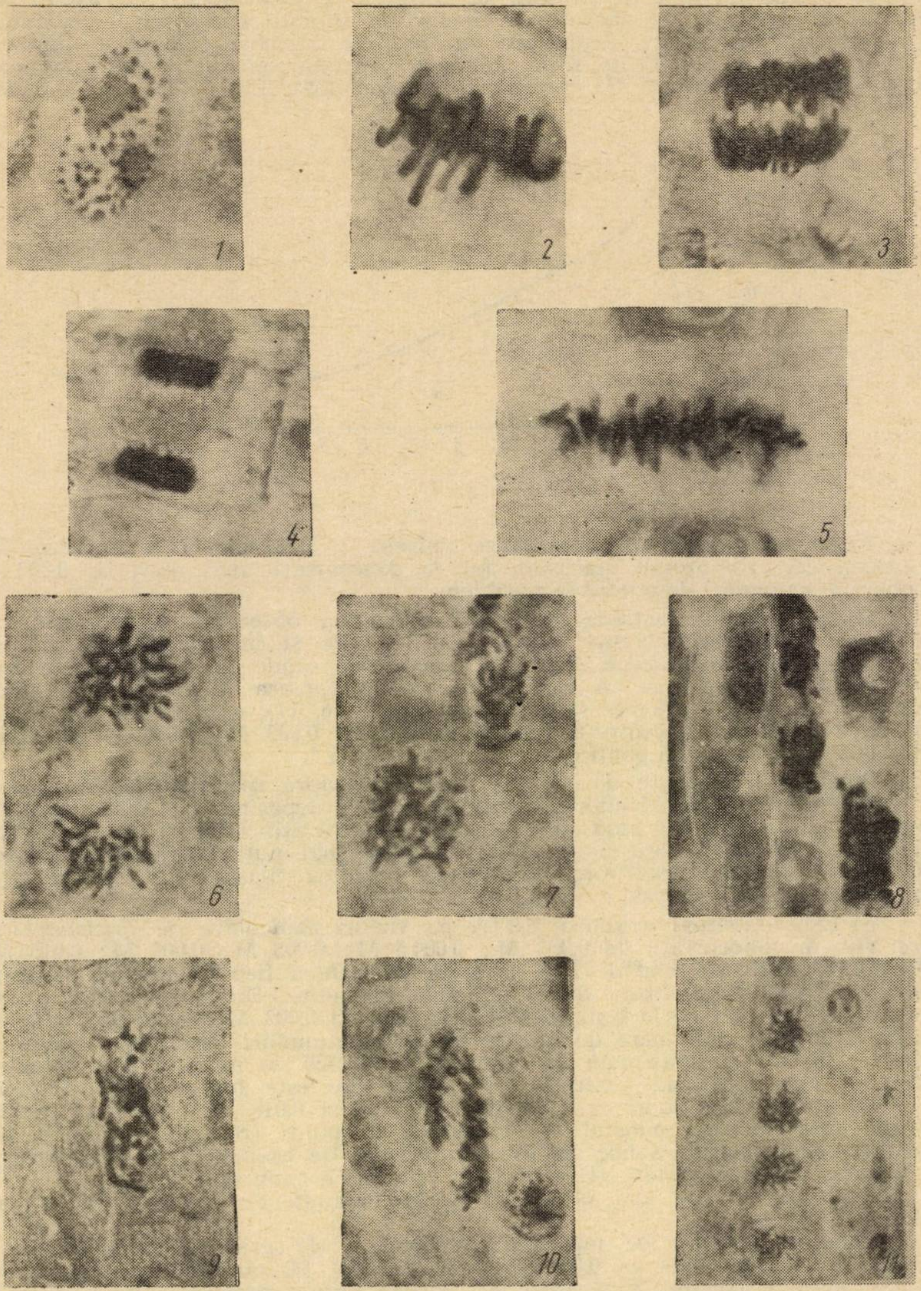
După 12—24 de ore de acţiune a EDTA asupra meristemelor radiculare de grîu, numărul diviziunilor normale creşte, depăşind cu mult numărul mitozelor alterate, care scad simţitor. La concentraţii mici se mai observă, chiar după 24—48 de ore, 3—4 pseudometafaze mai puţin caracteristice decît cele de la primele două ore de acţiune, acestea plasîndu-se mai ales în regiunea cilindrului central.

b) Experimentînd acţiunea EDTA pe vîrfuri radiculare de *Triticum vulgare* Vill, în concentraţii de 0,003 M; 0,0045 M; 0,006 M; 0,009 M; 0,015 M; 0,018 M şi 0,0225 M, timp de 2, 6 şi 24 de ore. După fiecare interval de timp, s-au făcut preparate fixate după tehnicile obişnuite. Din examinarea preparatelor s-a observat că la concentraţii mai mici ca 0,003 M; 0,0045 M; 0,006 M, găsim un număr mai mare de mitoze alterate, acumulări de mitoze (planşa 2, punctele 16, 17) cu maximum de aberaţii la 90, 120 de minute. Apoi numărul mitozelor aberante scade, astfel că la 24 de ore este foarte mult diminuat.

La concentraţii mari ca 0,009 M; 0,015 M şi 0,018 M, observăm anafaze tetraploide (planşa, 2 punctul 18) şi nuclei cu punţi (planşa 2, punctul 12), care sînt o consecinţă a unei telofaze anormale. De asemenea, se mai observă şi cromozomi fragmentaţi şi retardaţi (planşa 2, punctele 13, 14, 15). Tot la aceste concentraţii mai observăm şi o tendinţă de revenire la normal (planşa 2, punctul 19).

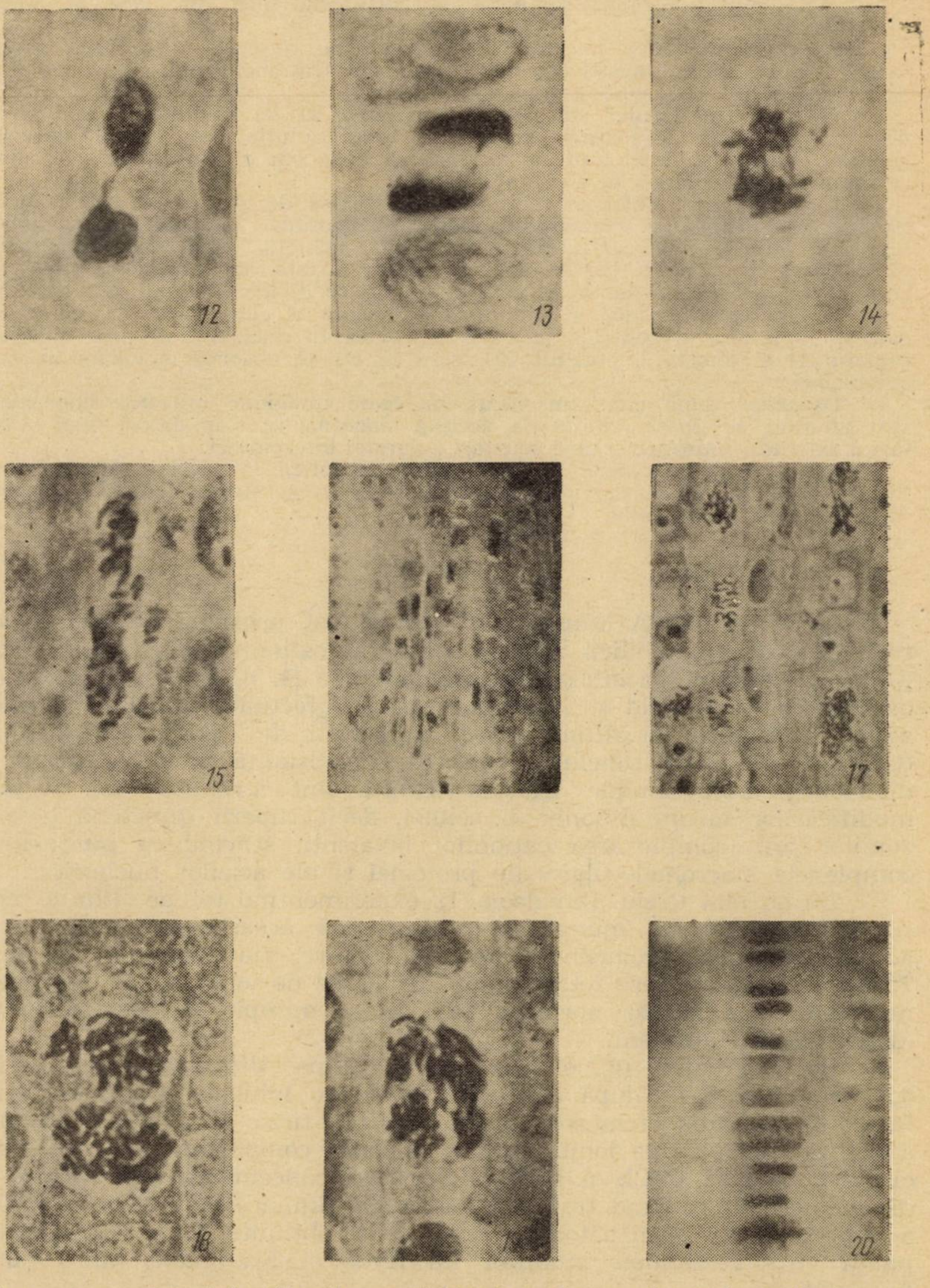
c) Experimentînd pe meristeme radiculare de grîu acţiunea EDTA în concentraţii foarte mici ca 0,00001 M şi 0,000001 M, observăm acumulări de mitoze normale (planşa 2, punctul 20), foarte puţine pseudometafaze şi unele tropocineze.

Din analiza acestor rezultate, se observă că acţiunea EDTA pe vîrfurile radiculare de *Triticum vulgare* prezintă un număr foarte ridicat de statmocineze. Aceste acumulări de statmocineze ne dovedesc că această substanţă nici nu stimulează profazele, nici nu prelungeşte durata lor, dar prelungeşte durata pseudometafazelor, acumulînd imaginile respective.



Planşa 1 — Microfotografii ale diverselor imagini nucleare din rădăcinile de *Triticum vulgare*, netratate şi tratate cu EDTA.

Punctele 1—4: diviziuni normale (martor); imaginile nucleilor care au suferit un timp variabil acţiunea EDTA (0,0001 M — 0,003 M); punctele 5—10: pseudometafaze cu sincronizări; punctul 11 (Navachine ; hematoxilină ferică).



Planşa 2 — Imaginile figurilor cariokinetice din meristemele radiculare de grîu, care au **suferit un timp variabil în acţiunea EDTA** în concentraţii diferite (0,004 5 M — 0,009 M — 0,025 M).

Punctele 12—19 : mitoze alterate; punctul 20; (conc. 0,000 001 M): acumulări de mitoze normale (Navachine, hematoxilină fericã).

Este surprinzător faptul că această substanță, ca și colchicina inhibă formarea fusului acromatic, fără a interfera desfășurarea normală a celorlalte stadii mitotice, fapt semnalat la colchicină încă din 1954 de Amato (citat de 15).

În experimentările noastre, dacă uneori se observă o inhibiție preprofazică, aceasta se datorește, fie unei durate de tratament mai îndelungată, fie unei utilizări de doze mai concentrate.

Scăderea numărului statmocinezelor după 90 de minute de acțiune nu denotă o alterare a soluției, deoarece această soluție are față de alte noi radicele aceeași acțiune, fapt ce ne face să deducem că ar fi mai degrabă o adaptare a celulelor față de această substanță.

Urmărind în paralel pe meristeme radiculare de grîu acțiunea colchicinei (0,02%) și a EDTA și examinînd modificările produse de aceste substanțe, la intervale diferite, s-a constatat că acțiunea colchicinei este de lungă durată și iterativă, pe cînd a EDTA este de scurtă durată, iar nucleii își pierd, în contact cu această substanță, proprietatea de a se divide (nu mai sînt iterativi).

O altă caracteristică a acțiunii EDTA, care îl deosebește de colchicină, este *sincronizarea* diviziunilor, pe care le produce în rădăcinile de grîu (planșa 1, punctul 11 și planșa 2, punctul 20), ceea ce nu se observă niciodată în cazul colchicinei.

Deoarece, după cum am văzut, nu toate imaginile mitotice sincronizate sînt alterate, se poate admite că această sincronizare s-ar datori unei stimulări a activității mitotice și unei scurtări a duratei intercinezei.

Amintim că fenomene de sincronizare mitotică la nivelul rădăcinilor de *Allium cepa* au fost observate recent de Deysson și Marie Benbadis (2), studiind acțiunea tripanolului.

DISCUȚII

Influența EDTA asupra nucleului a fost urmărită de diverși autori, în vederea stabilirii rolului posibil al cationilor bivalenți Ca^{2+} și Mg^{2+} la menținerea integrității cromozomice (4, 6, 9, 10, 14, 16). Cercetările lui McDonald și Kaufmann (3, 7), efectuate în 1957 pe meristeme radiculare de *Allium cepa*, cu soluții de EDTA 0,000 4 M și 0,002 M, ajung la concluzia că această substanță modifică forma și distribuția cromozomilor. Efectele EDTA sînt atribuite mai degrabă modificărilor mediului ionic al celulei, decît ruperii directe a cromozomilor prin complexarea cationilor bivalenți, servind ca punți între complexele macromoleculare ale proteinei și ale acizilor nucleici.

Un an mai tîrziu, Davidson (1), experimentînd tot pe *Allium cepa*, cu EDTA 0,001 M, ajunge la concluzia că această substanță are o acțiune mitotică, producînd, după 48 de ore, statmocineze, iar după 72 de ore statmocineze tetraploide. Adăugarea de ioni de Ca^{2+} sau Mg^{2+} nu readuce la mitoza normală, fapt ce se apropie de rezultatele lui Mc Donald și Kaufmann.

Hyde și colab. (6), experimentînd tot pe *Allium cepa*, cu EDTA 0,01 M, observă — după 3 ore de acțiune o inhibare a mișcării anafazice și umflarea cromozomilor din profaza tîrzie și metafază. Autorii ajung la concluzia că ionul Ca^{2+} ar fi ionul complexat, deoarece rădăcinile tratate cu $CaCl_2$ și EDTA în aceeași concentrație continuă să se dividă normal, pe cînd tratate cu soluțiile similare de $MgCl_2$ și EDTA a dat rezultate asemănătoare numai celor obținute cu EDTA. Discrepanța între rezultatele studiilor lui Hyde și Kaufmann nu a putut fi clarificată.

În 1962, Rougier Pagannel și Poussel (13), experimentînd cu EDTA 0,003 M pe vîrfuri radiculare de *Triticum vulgare* Vill, după 2 ore de acțiune, observă o dispunere a cromozomilor neregulat în anafază, cu conservarea structurii fibrilare a fusului. Autorii ajung la

concluzia că se produce, sub acţiunea EDTA, o dispariţie a fragmoplastului şi a membranogenezei, fapt explicat prin apariţia de numeroase celule binucleate.

Autorii susţin că cercetările lor nu sînt în acord cu cele ale lui McDonald, Kaufmann şi Davidsohn, datorită, fie unei lipse de precizare a acestora, fie materialului diferit pe care au lucrat.

Cercetările noastre efectuate tot pe rădăcini de *Triticum vulgare* Vill ne-au dovedit, după cum a reieşit din cele expuse mai înainte, că EDTA produce mai întîi apariţia de pseudometafaze. La concentraţii mai ridicate, echivalente cu cele folosite de cercetătorii francezi, alături de pseudometafaze, se observă şi unele alterări la nivelul anafazei şi chiar telofazei. Alterările la nivelul anafazei se caracterizează prin apariţia de cromozomi întîrziaţi, cît şi prin prezenţa de fragmente de cromozomi, dispuse fie numai între cele două grupări cromozomiale anafazice, fie chiar răspîndite în tot corpul celulei. Alterările telofazice se caracterizează prin cromozomi retardaţi, conducînd la nuclei cu punţi (punţi telofazice).

Studiile noastre ne-au mai arătat, contrar ceea ce se întîmplă la colchicină, că EDTA nu conduce la formarea nucleilor poliploizi.

Rezultatele noastre ne determină să admitem că EDTA are două puncte de atac :

1. În concentraţii mici (0,000 1 M ; 0,001 M) ; el acţionează asupra fusului acromatic, modificînd temporar proprietăţile sale anizotropice, în timp ce la colchicină aceste modificări sînt de lungă durată sau chiar definitive. Aceste modificări la EDTA sînt de scurtă durată, fapt ce se explică de ce nu apar nuclei poliploizi, cu alte cuvinte — o dată ce fusul acromatic s-a restabilit — cromozomii metafazici îşi urmează evoluţia lor normală.

2. În concentraţii mai ridicate (0,003 M; 0,004 5 M; 0,006 M; 0,009 M; 0,018 M şi 0,025 M), EDTA acţionează ca şi la concentraţiile de mai sus asupra fusului acromatic, dar şi asupra cromozomilor, complexînd metalele bivalente care leagă macromoleculele de ADN şi chiar ARN, ce intră în constituţia cromozomilor, coplexare ce are drept urmare fragmentarea cromozomilor.

Acest lucru explică de ce fragmentele de cromozomi şi punţile ana- şi telofazice s-au observat numai la aceste concentraţii. Considerăm că toate divergenţele din literatura de specialitate în legătură cu influenţa EDTA se datoresc acestei lipse de analiză a modificărilor figurilor mitotice, în funcţie de concentraţii.

CONCLUZII

Cercetările noastre în legătură cu acţiunea EDTA asupra meristemelor radiculare ale *Triticum vulgare* ne conduc la următoarele concluzii generale :

1. EDTA în concentraţii de 0,000 1 M ; 0,001 M are ca punct de atac nucleul în diviziune, şi anume : el acţionează în special asupra metafazei şi în mai mică măsură asupra ana- şi telofazei, menajînd total profaza.

2. Acţiunea sa se caracterizează prin modificarea anizotropiei fusului acromatic, conducînd la pseudometafaze de tip colchicinic, prin fragmentarea cromozomilor şi apariţia de nuclei uniţi prin punţi cromozomiale.

3. Contrar colchicinei, acţiunea EDTA asupra fusului acromatic este de scurtă durată, iar nucleii îşi pierd proprietatea de a se divide (nu mai sînt iterativi).

4. Maximum de modificări cariologice survin după 90—120 de minute de acţiune, fapt ce explică de ce sub influenţa acestei substanţe nu apar nuclei poliploizi.

5. EDTA în concentraţii 0,009 M ; 0,015 M şi 0,018 M conduce şi la fragmentarea cromozomilor, ce se produce în special în ana- şi telofază ; aceste fragmentări se pot atribui unei complexări a cationilor bivalenţi Ca^{2+}, Mg^{2+} Zn^{2+}, care se găsesc în cromozomi servind ca punţi între complexele macromoleculare ale proteinei cu acizii nucleici.

6. EDTA, în concentraţii de 0,000 01 M ; 0,000 001 M, produce o sincronizare a diviziunii normale, care s-ar datori unei stimulări a activităţii mitotice şi unei scurtări a duratei intercinezei.

BIBLIOGRAFIE

1. DAVIDSOHN D. — *Exp. Cell. Res.*, 1958, nr. 14, p. 329.
2. DEYSSON G., BENBADIS C. M. — *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1965, vol. 260, p. 2 289.
3. DONALD Mc MARG., KAUFMANN P. B. — *Exp. Cell. Res.*, 1957, nr. 12, p. 415.
4. EVERSOLE R. A., TATUM E. L. — *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.)*, 1956, vol. 42, p. 68.
5. GEITLER L. — Schnellmethoden der Kern und Chromosomen untersuchung, Ed. Gebrüder Bornträger, Berlin, 1940.
6. HYDE B. B. — *Genetics*, 1956, vol. 41, p. 648.
7. KAUFMAN P. B., McDONALD M. — *Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.), 1957*, vol. 43, p. 262.
8. LANGERON M. — Précis de microscopie, 1942.
9. LEVINE R. P. — *Proc. Natl. Acad. Sci. (U. S.)*, 1955, vol. 41, p. 727.
10. MAZIA D. — *Proc. Natl. Acad. Sci. (U. S.)*, 1954, vol. 40, p. 521.
11. RAICU P. — Metode noi în genetică, Ed. de stat didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1962.
12. ROMEIS B. — Taschenbuch der mikroskopischen Technik, München, 1943.
13. ROUGIER M. P., POUSSEL H. — *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1964, nr. 158, p. 165.
14. STEFFENSEN D. — *Proc. Natl. Acad. Sci. (U. S.)*, 1955, vol. 41, p. 155.
15. THOMAS J. A. — Problèmes d'Ultrastructures et de fonctions nucléaires, 1950, p. 111.
16. WOLFF S., LUIPPOLD H. E. — *Proc. Natl. Acad. Sci. (U. S.)*, 1956, vol. 42, p. 510.

Articol intrat în redacţie la 22.XII.1967

Indicele de clasificare: 615.732.9

RÉSUMÉ

Maria Retezeanu — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE L'ACTION DE L'EDTA SUR LA CELLULE VÉGÉTALE. NOTE II : L'INFLUENCE D'EDTA SUR LE NOYAU

On a étudié l'influence de l'EDTA sur le noyau de *Triticum vulgare Vill.*

On a établi que l'EDTA influence le cycle mitotique à savoir : — à des concentrations de 0,000 1 M et 0,001 M, l'EDTA a comme point d'attaque

le noyau en division. La substance agit spécialement sur la métaphase et en moindre mesure sur l'ana- et la télophase ménageant totalement la prophase, Son action se caractérise par la modification de l'anisotropie du fuseau achromatique. Ceci aboutit à des pseudomàtaphases de type colchicinique.

L'action de l'EDTA est de courte durée et les noyaux ne sont plus itératifs. L'EDTA à la concentration de 0,009 M, 0,015 M et 0,018 M produit la fragmentation des chromosomes, spécialement dans l'ana- et la télophase.

Ces fragmentations peuvent être attribuées à une complexion des cations bivalent Ca^{2+}, Mg^{2+} et Zn^{2+}, contenus dans les chromosomes. L'EDTA à des concentrations de 0,000 01 M et 0,000 001 M produit une synchronisation des division normales. Le maximum de modifications caryologiques provoquées par l'EDTA survient au bout de 90—120 minutes d'action. Ce fait explique pourquoi on ne constate pas l'apparition de noyaux polynoïdes sous l'influence de cette substance.

ZUSAMMENFASSUNG

Maria Retezeanu — ZUR EDTA-WIRKUNG AUF DIE PFLANZENZELLE. II. MITTEILUNG: EDTA-WIRKUNG AUF DEN ZELLKERN

Verfasserin untersuchte die EDTA-Wirkung auf den Zellkern von *Triticum vulgare Vill.*

Es wurde festgestellt, dass EDTA den Mitoseablauf beeinflusst u.zw.: In Konzentrationen von 0,000 1 M und 0,001 M hat EDTA als Angriffspunkt den in Teilung begriffenen Kern. Das Präparat übt seine Wirkung in erster Linie auf die Metaphase und in geringerem Masse auf die Ana- und Telephase aus und verschont vollständig die Prophase. Seine Wirkung ist gekennzeichnet durch Änderung der Anisotropie der achromatischen Spindel. Dies führt zu Pseudometaphasen von Kolchizyntyp.

Die EDTA-Wirkung ist von kurzer Dauer, und die Kerne sind nicht mehr iterativ. EDTA in Konzentrationen von 0.009 M, 0,015 M und 0,018 M bewirkt Zerbröckelung der Chromosomen, besonders in der Ana- und Telephase. Diese Zerbröckelungen können einer Komplexierung der bivalenten Kationen Ca^{2+}, Mg^{2+} und Zn^{2+} zugeschrieben werden, die in den Chromosomen enthalten sind. EDTA in Konzentrationen von 0,000 01 M und 0,000 001 M bewirkt Synchronisierung der normalen Zellteilungen. Der Höhepunkt der durch EDTA erzeugten Kernänderungen wird nach 90—120 Minuten langer Einwirkung erreicht. Dieser Umstand erklärt, warum unter Einwirkung dieses Präparats keine polyploiden kerne auftreten.

SUMMARY

Maria Retezeanu — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ACTION OF EDTA ON THE VEGETAL CELLS. NOTE II. INFLUENCE OF EDTA ON THE NUCLEUS

The influence of EDTA was studied on the nucleus of *Triticum vulgare vill.* It was established that EDTA influences the mytotic cycle thus: in concentrations of 0.000 1 M and 0.001 M EDTA will attack the nucleus during division. The substance acts especially during metaphase, and to a lesser extent, in the anaphase and the telophase. Prophase is not involved. EDTA action is characterized by changes in the anisotropy of the chromatic spindle. This will lead to pseudo-metaphases of the colchycin type.

The action of EDTA is short-termed and the nuclei are not iterative any more. EDTA in concentration of 0.009 M, 0.015 M and 0.018 M leads to fragmentation of chromosomes, especially during ana- and telo-phase. These fragmentation may be ascribed to complexation of bivalent ions (Ca^{2+}, Mg^{+2} and Zn^{2+}) that can be found in the chromosomes. EDTA in concentration of 0.000 01 M and 0.000 001 M determines a synchronization of normal divisions. Maximal caryologic changes induced by EDTA appear after 90—120 minutes. This fact explains why under the influence of this substance no polyploid nuclei will appear.

РЕЗЮМЕ

Мария Ретезяну — К ВОПРОСУ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ЕДТА НА РАСТИТЕЛЬНУЮ КЛЕТКУ. СООБЩЕ НИЕ II. ВЛИЯНИЕ ЕДТА НА ЯДРО РАСТИТЕЛЬНОЙ КЛЕТКИ

Автор исследовал влияние ЕДТА на ядро клетки растения *Triticum vulgaris Vill.*

Было установлено, что ЕДТА влияет на цикл митова следующим образом: в концентрациях 0,0001 M и 0,001 M, ЕДТА действует на находящееся в стадии деления ядро. ЕТДА действует, главным образом, на метафазу и в меньшей степени — на ана- и телофазу, совершенно не действуя на профазу. Это действие характеризуется изменением анизотропии ахроматического веретена, что обусловливает появление ложных метафаз колхицинового типа.

Действие ЕДТА непродолжительно и ядра уже не восстанавливаются. ЕДТА, в концентрациях 0,009 M, 0,015 M и 0,018 M, вызывает фрагментацию хромозов главным образом в стадиях ана- и телофазы. Эти фрагментации могут объясняться комплексностью двухвалентных катионов Ca^{2+}, Mg^{2+} и Zn^{2+}, которые содержатся в хромозомах. ЕДТА, в концентрациях 0,00001 M и 0,000001 M, обусловливает синхронизацию нормальных процессов деления. Максимум кариологических изменений, обусловливаемых ЕДТА, появляется после 90—120 минут его действия. Этим объясняется почему, под влиянием этого препарата, не появляются полиплоидные ядра.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 7, anul 1968

Contribuţii la studiul acumulării Furanocromonelor din specia *Ammi visnaga (L.) Lam.*, aclimatizată în Republica Socialistă România

MARCELA GHEORGHIU

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul medicamentului şi cercetări farmaceutice

Ammi visnaga (L) Lam. din familia *Umbelliferae* este o plantă originară din Egipt — Delta Nilului (1).

În ultimele două decenii, ea este folosită foarte mult la extracţia kelinei, substanţă introdusă în tratamentul bolilor cardiovasculare, litiază renală, astm bronşic etc. (2).

Avînd în vedere importanţa terapeutică a kelinei, precum şi aria de răspîndire redusă (ţărmurile Mării Mediterane) a plantei *Ammi visnaga*, această specie a fost aclimatizată şi în Europa (Elveţia, Germania, Polonia, Iugoslavia, U.R.S.S.) (2, 3, 4, 5, 6).

Tot din aceste motive, planta *Ammi visnaga* a fost aclimatizată şi la noi în ţară la Staţiunea experimentală Domneşti, de la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice.

Deoarece prin aclimatizare pot avea loc modificări importante în compoziţia chimică a plantelor, ne-am propus să studiem dinamica de acumulare a furanocromonelor în diferite organe şi părţi de plantă, în funcţie de condiţiile pedoclimatice ale ţării noastre. În acest scop, am ales trei staţiuni din ţară, iar studiile au fost urmărite pe parcursul mai multor perioade de vegetaţie.

CERCETĂRI PERSONALE

Pentru a determina variaţia conţinutului în furanocromone în diferite organe şi părţi ale plantei, am recoltat rădăcinile, tulpinile, frunzele, inflorescenţele, fructele verzi şi fructele mature de la 5 indivizi, o dată pe lună, începînd din luna mai pînă în luna octombrie. Probele recoltate în luna mai reprezintă plantule cu cîteva frunze tripenatsectate, dispuse în rozetă. Pe măsura dezvoltării plantei, au fost recoltate şi celelalte organe. Maturizarea fructelor pe o plantă nefiind concomitentă şi făcîndu-se etajat, am putut doza,

pe acelaşi individ şi în acelaşi timp, conţinutul în furanocromone, atît în inflorescenţe şi fructe verzi, cît şi în fructe mature.

Pentru determinarea influenţei condiţiilor pedoclimatice pe parcursul mai multor perioade de vegetaţie, am determinat conţinutul în furanocromone în rădăcinile, tulpinile, frunzele, inflorescenţele, fructele verzi şi fructele mature de la 5 indivizi recoltaţi o dată pe lună, începînd din mai pînă în octombrie, în anii 1965, 1966, 1967 de la staţiunea Domneşti — I.C.S.M.C.F., în anii 1966—1967 de la Grădina botanică I.M.F. Tîrgu Mureş, 1966 de la Staţiunea Fundulea şi în anul 1967 de la Staţiunea Moara Domnească, ambele aparţinînd Institutului central de cercetări agricole.

Pentru determinarea conţinutului în furanocromone, am aplicat metoda fotocolorimetrică, pusă la punct de noi (7, 8, 9).

Rezultatele determinării conţinutului în furanocromone de la plantele recoltate la Staţiunea experimentală Domneşti — I.C.S.M.C.F. în cursul anului 1967 sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Conţinutul în furanocromone al plantelor recoltate de la Staţiunea experimentală Domneşti—I.C.S.M.C.F., în anul 1967

Nr. crt.	Organe şi părţi de plantă	Luna recoltării					
		mai	iunie	iulie	august	septembrie	octombrie
1	Rădăcini	0,035	0,027	0,02	0,019	0,009	0,0035
2	Tulpini	—	0,025	0,036	0,046	0,027	0,0035
3	Frunze	0,30	0,41	0,58	0,68	0,40	0,37
4	Inflorescenţe	—	—	2,60	2,28	—	—
5	Petale	—	—	4,0	3,10	—	—
6	Involucru	—	—	0,89	0,75	—	—
7	Razele umbelelor	—	—	0,17	0,23	0,19	0,15
8	Fructe verzi	—	—	2,82	1,93	0,99	—
9	Fructe mature	—	—	—	2,37	1,40	0,76

Din datele tabelului I, reiese că petalele au cel mai ridicat conţinut în furanocromone (4,0 g%), urmate de fructe verzi (2,82 g%), inflorescenţe (2,60 g%), fructe mature (2,37 g%), involucru (0,89 g%), frunze (0,68 g%), razele umbelelor cu receptaculul (0,23 g%), tulpini (0,046 g%) şi rădăcini (0,035 g%).

Din examinarea acestor date, reiese că în toate organele plantei conţinutul în furanocromone este scăzut la începutul perioadei de vegetaţie (mai, iunie), apoi creşte în mod constant pînă în perioada iulie — începutul lui august, cînd atinge maximul, pentru a scădea din nou în septembrie — octombrie.

Tabelul II

Conţinutul în furanocromone al plantelor recoltate de la Staţiunea Moara Domnească I.C.C.A., în anul 1967

Nr. crt.	Organe şi părţi de plantă	Luna recoltării					
		mai	iunie	iulie	august	septembrie	octombrie
1	Rădăcini	—	0,025	0,015	0,011	0,008 5	0,003 5
2	Tulpini	—	—	0,036	0,045	0,055	0,005
3	Frunze	—	0,25	0,73	0,65	0,60	0,73
4	Inflorescenţe	—	—	1,85	2,86	2,75	2,68
5	Petale	—	—	—	3,9	3,42	2,7
6	Involucru	—	—	—	1,15	0,83	0,70
7	Razele umbelelor	—	—	0,18	0,17	0,19	0,17
8	Fructele verzi	—	—	2,38	2,88	2,83	2,84
9	Fructe mature	—	—	—	2,38	2,0	0,96

Din analiza datelor din tabelele II și III, în care am consemnat rezultatele dozărilor făcute pe indivizi proveniți de la celelalte stațiuni menționate mai sus, se pot trage aceleași concluzii în ceea ce privește variația conținutului în furanocromone în diferitele organe și părți de plantă.

Tabelul III

Conținutul în furanocromone al plantelor recoltate de la Grădina botanică, I.M.F., Tîrgu Mureș, în anul 1967

Nr. crt.	Organe și părți de plantă	Luna recoltării					
		mai	iunie	iulie	august	septembrie	octombrie
1	Rădăcini	—	0,045	0,036	0,027	0,015	0,005
2	Tulpini	—	—	0,035	0,048	0,035	0,006
3	Frunze	—	0,44	0,60	0,70	0,44	0,82
4	Inflorescențe	—	—	2,18	4,02	3,24	3,22
5	Petale	—	—	4,82	3,80	3,26	2,86
6	Involucru	—	—	1,71	1,34	0,99	1,0
7	Razele umbelelor	—	—	0,15	0,25	0,23	0,19
8	Fructe verzi	—	—	—	4,0	5,89	3,22
9	Fructe mature	—	—	—	—	1,66	1,15

Trebuie să menționăm că plantele, ajungînd la maturitate mai tîrziu, la aceste stațiuni maximum de principii active este atins în perioada sfîrșitul lui august — începutul lui septembrie. Acest aspect este mai accentuat în cazul plantelor recoltate la Grădina botanică, I.M.F., Tîrgu Mureș.

Din ansamblul rezultatelor obținute de noi, reiese că valorile cele mai mari ale conținutului în furanocromone s-au obținut la plantele cultivate la Grădina botanică, I.M.F. Tîrgu Mureș, urmate de valorile obținute la Moara Domnească (I.C.C.A.) și Stațiunea experimentală Domnești (I.C.S.M.C.F.).

Desigur că în afară de condițiile de climă ce diferă între aceste stațiuni, un rol hotărîtor asupra conținutului în furanocromone îl au și condițiile de sol ale fiecărei stațiuni considerate în parte.

Variația conținutului în furanocromone, în funcție de influența factorilor climaterici în timp de 3 ani agricoli (1965—1966—1967), a fost urmărită la Stațiunea experimentală Domnești — I.C.S.M.C.F. Rezultatele sînt expuse în tabelul IV.

Trebuie să precizăm că Stațiunea Domnești se poate încadra din punct de vedere climatic, după Stațiunea I.M.C. București — Filaret în provincia climatică D.F.a.x. după Köppen și se caracterizează printr-o temperatură anuală medie de 10,9°, cu extreme absolute + 41°,1 în luna iulie și —30° în ianuarie. Clima se caracterizează prin numeroase perioade de secetă (5—6 pe an), care durează, în medie, 20 de zile. Anul 1965 a fost secetos, cu variații mari de temperatură de la o zi la alta. Anul 1967 a fost un an mai puțin secetos, cu vînturi periodice și temperaturi ceva mai scăzute, în special noaptea. Anul 1966 a fost un an ploios, cu vînturi dese și variații de temperatură de la zi la noapte.

Analizînd aceste date și datele din tabelul IV, se poate observa că cele mai mari valori ale conținutului în furanocromone au fost obținute la plantele recoltate în anii mai secetoși (1965 și 1967), iar în anul 1966 s-au obținut valorile cele mai scăzute.

Dinamica conținutului în furanocromone, în funcție de influența factorilor climaterici, s-a efectuat și la Grădina botanică I.M.F. Tîrgu Mureș pentru anii agricoli 1966 și 1967 (tabelul III și V).

*

După cum se constată din datele lucrării, părțile de plantă cele mai bogate în furanocromone sînt petalele. Datorită însă faptului că petalele se pot obține într-o cantitate foarte mică, exploatarea lor industrială în vederea obținerii kelinei este nerentabilă, motiv pentru care kelina se extrage din fructe.

Din rezultatele obținute la dozarea fructelor verzi, semimature și mature, se poate constata că conținutul cel mai ridicat în furanocromone îl prezintă

Tabelul IV

Conținutul în furanocromone al plantelor recoltate de la Stațiunea experimentală Domnești — I.C.S.M.C.F., în anii 1965, 1966, 1967

Nr. crt.	Organe și părți de plantă	Anul recoltării	Luna recoltării					
			mai	iunie	iulie	august	septembrie	octombrie
1	Rădăcini	1965	0,025	0,027	0,029	0,008	0,005	0,0035
		1966	0,026	0,035	0,04	0,025	0,011	0,0035
		1967	0,035	0,027	0,02	0,019	0,009	0,0035
2	Tulpini	1965	—	0,04	0,047	0,029	0,015	0,0035
		1966	—	0,03	0,04	0,035	0,019	0,0093
		1967	—	0,025	0,036	0,046	0,027	0,0035
3	Frunze	1965	0,22	0,45	0,81	0,62	0,48	0,25
		1966	0,30	0,41	0,59	0,44	0,27	0,21
		1967	0,30	0,41	0,58	0,68	0,40	0,37
4	Inflorescențe	1965	—	—	2,20	1,62	—	—
		1966	—	—	2,38	1,87	—	—
		1967	—	—	2,60	2,28	—	—
5	Razele umbelelor	1965	—	—	0,22	0,33	0,50	0,36
		1966	—	—	0,34	0,27	0,24	0,24
		1967	—	—	0,17	0,23	0,19	0,15
6	Fructe verzi	1965	—	—	2,90	2,86	1,82	—
		1966	—	—	2,05	1,85	0,84	—
		1967	—	—	2,82	1,93	0,99	—
7	Fructe mature	1965	—	—	—	2,55	1,70	1,09
		1966	—	—	—	1,32	0,63	0,66
		1967	—	—	—	2,37	1,40	0,76

Tabelul V

Conținutul de furanocromone al plantelor recoltate de la Grădina botanică, I.M.F. Tîrgu Mureș, în anul 1966

Nr. crt.	Organe și părți de plantă	Luna recoltării			
		iulie	august	septembrie	octombrie
1	Rădăcini	0,038	0,033	0,015	0,0035
2	Tulpini	0,038	0,038	0,028	0,011
3	Frunze	0,61	0,83	0,71	0,44
4	Inflorescențe	1,97	3,50	2,0	1,52
5	Razele umbelelor	0,28	0,30	0,27	0,13
6	Fructe verzi	—	—	2,14	1,45
7	Fructe mature	—	—	1,45	1,16

fructele verzi (1,16 ; 1,45 ; 2,14), care sînt, de altfel, cele mai indicate pentru recoltare, în vederea industrializării.

În funcție de stațiunea de aclimatizare, momentul optim de recoltare este în luna august pentru stațiunile Fundulea, Moara Domnească, Domnești și septembrie pentru Tîrgu Mureș. De asemenea, rezultatele obținute de noi,

considerate în ansamblul lor, demonstrează că specia *Ammi visnaga* (L.) Lam. poate fi aclimatizată cu succes în țara noastră.

Este interesant să subliniem că, în general, condițiile pedoclimatice din țara noastră sînt favorabile aclimatizării acestei plante, obținîndu-se, după cum se poate constata din tabelul VI, date asemănătoare cu cele din literatura de specialitate.

Tabelul VI

Nr crt.	Organe și părți de plante	Conținut în furanocromone % la planta aclimatizată în Republica Socialistă România	Conținut în furanocromone % la planta din alte țări *
1	Rădăcini	0,0035–0,045	0,03–0,22
2	Tulpini	0,0035–0,055	0,01–0,05
3	Frunze	0,25 –0,82	0,60–0,80
4	Inflorescențe	1,85 –4,02	0,90–2,36
5	Fructe verzi	0,99 –4,0	0,80–2,27
6	Fructe mature	0,76 –2,38	0,80–1,67

* Toate datele consemnate în această coloană sînt luate din literatura de specialitate (2, 3, 4, 5, 6).

CONCLUZII

Studiind dinamica conținutului în furanocromone în diferite organe ale plantei *Ammi visnaga* (L.) Lam., cultivată la noi în țară (la stațiunile : Domnești — I.C.S.M.C.F., în anii 1965 — 1966 — 1967 ; Fundulea și Moara Domnească — I.C.C.A., 1966—1967 ; Tîrgu Mureș, 1966—1967), am ajuns la următoarele concluzii :

1. Planta *Ammi visnaga* (L.) Lam. poate fi aclimatizată cu succes în stațiunile de șes și podiș din țara noastră, cele mai bune rezultate obținîndu-se pentru solul brun-roșcat de pădure ameliorat cu nisip și îngrășăminte naturale.

2. Petalele au conținutul cel mai ridicat în furanocromone 2,7—4,82 (octombrie-iulie), urmate de fructe verzi 0,99—4,0 (septembrie-august), inflorescențe 1,85—4,02 (iulie-august), fructe mature 0,76—2,38 (octombrie-august), involucru 0,70-1,71 (octombrie-iulie), frunze 0,25—0,82 (octombrie-iunie), umbele 0,15—0,25 (octombrie-august), tulpini 0,003 5—0,055 (octombrie-septembrie), rădăcini 0,003 5—0,045 (octombrie-iunie).

3. Fructele verzi sînt cele mai indicate pentru extracția industrială a kelinei, deoarece, deși au un conținut mai scăzut în furanocromone decît petalele, reprezintă, în greutate, o masă de plantă mult mai bogată la hectar decît acestea.

4. Conținutul în furanocromone în plantă scade în timpul anilor ploioși.

BIBLIOGRAFIE

1. ILING G. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1957, vol. 7, nr. 8, p. 497.
2. PROKOPENKO A. P., KOLESNIKOV D. G. — *Farm. Zbl.*, 1960, nr. 5, p. 49.
3. STEINEGGER E. — *Pharm. Acta. Helv.*, 1951, nr. 26, p. 291—298.
4. SUPNIEWSKA H. — *Dissertationes pharmaceuticae*, 1956, nr. 1, p. 63.
5. AKACIC B., KUSTRAK D. — *Acta Pharm. Iugoslv.*, 1958, nr. 8, p. 101—112.

6. GIESSNER R. — *Pharmazie,* 1959, nr. 14, p. 629—632.
7. TARPO E., CONTZ O., GHEORGHIU M. — *Farmacia (Buc.),* 1962, vol. X, nr. 12.
8. FAHMY J. R., BADRAN N. — *J. Pharm. Pharmacol.,* 1950, nr. 12, p. 561.
9. UHLENBROOCK K., MULLI K., SCHMIDT O. — *Arzneimittel-Forsch.,* 1953, vol. 3, nr. 3, p. 130.

Articol intrat în redacţie la 2.III.1968.

Indicele de clasificare: 615.32

FARMACIA
vol. XVI, nr. 7, anul 1968

Aplicaţiile cromatografiei în practica farmaceutică
Identificarea rapidă a tetraciclinelor şi a cloramfenicolului la nivelul mesei de analiză

E. GRIGORESCU, MINODORA GAFENCU, E. BÎLBÎIE

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie din Iaşi şi în Farmacia nr. 13, Tîrgu Frumos

Un caracter esenţial al farmaciei moderne este cel al controlului calităţii produsului elaborat.

Dacă altădată se dădea atenţie deosebită numai modului de preparare şi „formei" medicamentului preparat, azi de aceeaşi atenţie se bucură şi controlul integrităţii, componentelor prescripţiei, imediat după preparare, precum şi în tot timpul administrării.

O măsură generală pentru a asigura medicamentului o calitate corespunzătoare cu cerinţele terapeuticii a fost şi introducerea mesei de analiză la nivelul oficinei.

La masa de analiză farmacistul are posibilitatea, nu numai de a acoperi în întregime necesităţile programului de control chimic al materiilor prime şi al produselor elaborate, dar şi de a efectua lucrări de cercetare în propria-i oficină.

Îmbinarea controlului curent al medicamentului care se prepară cu urmărirea calităţii sale în timpul conservării şi cu încercarea de a-i îmbunătăţi calităţile respective, iată izvorul unor fructuoase lucrări de cercetare la nivelul farmaciei.

Sub acest aspect se înscrie şi lucrarea prezentată în rîndurile de faţă.

*

Tetraciclinele, îndeosebi clortetraciclina şi cloramfenicolul, sînt antibiotice care intră în compoziţia unui număr mare de formule magistrale destul de frecvent întîlnite în activitatea unor unităţi farmaceutice, şi mai cu seamă în farmaciile de spital.

Astfel de formule sînt de regulă unguente şi colire.

Se ştie că structura unor substanţe, cum sînt tetraciclinele şi cloramfenicolul, este suficient de labilă ca să permită inactivarea lor în anumite condiţii de preparare sau conservare. Din acest punct de vedere, credem că nu este lipsit de importanţă faptul de a avea la dispoziţie metode simple şi rapide pentru identificarea acestor substanţe în preparatele elaborate în farmacie.

În treacăt, legat de cele amintite în introducere, să ne fie permis a aminti că în cadrul Congresului Internaţional Jubiliar al Federaţiei Internaţionale de Farmacie, din august 1965, un loc deosebit l-au ocupat metodele rapide pentru identificarea ingredientelor diferitelor preparate la nivelul farmaciei.

Ca metodă de lucru, în realizarea scopului urmărit, am ales cromatografia pe hîrtie şi în strat subţire.

Ne-am oprit asupra unui procedeu rapid, de cromatografie circulară, elaborat cu altă ocazie de către unul dintre noi (1).

Materialul de studiu a fost constituit din următoarele produse şi prescripţii magistrale:

1. Unguent cu aureociclină 3%, produs de Fabrica de antibiotice, Iaşi.

2. Aureociclină 0,30 g
   Lanolină, Vaselină āā 5 g

3. Aureociclină 0,20 g
   Albastru de metilen 0,03 g
   Borax 0,20 g
   Lanolină, Vaselină āā 5 g

4. Aureociclină 0,10 g
   Borax 0,10 g
   Ser fiziologic 10 ml

5. Aureociclină 0,10 g
   Borax 0,10 g
   Acid boric 0,10 g
   Apă distilată 10 ml

6. Aureociclină 0,05 g
   Hidrocortizon 1 fiolă
   Borax 0,05 g
   Apă distilată 10 ml

7. Aureociclină 0,20 g
   Hidrocortizon 3 fiole
   Anestezină 0,15 g
   Lanolină, Vaselină āā 10 g

Cromatogramele au fost developate într-un sistem de solvenţi alcătuit din metanol-acid acetic-apă (3:0,25:7), în cutii Petri de 10 cm diametru, developarea desfăşurîndu-se în cca 20 de minute.

În literatura care ne-a stat la dispoziţie nu am găsit citat acest sistem de solvenţi. În practica curentă, recent utilizate pentru cromatografia tetraciclinelor sînt amestecurile de solvenţi pe bază de nitrometan (2—6).

În acest sistem, folosind irigarea ascendentă, se produce o bună separare a tetraciclinelor, însă nitrometanul este o substanţă mai puţin accesibilă, iar cromatografia ascendentă, mai greu de realizat la nivelul farmaciei.

Revelarea se poate face prin înregistrarea fluorescenţei, în lumină Wood, a cromatogramelor supuse la vapori de amoniac. În farmacie, unde lipseşte o lampă de cuarţ, mult mai accesibilă este revelarea cu ajutorul soluţiei de clorură ferică 2%. Se obţin spoturi de culoare brună, bine vizibile pe cromatogramă.

În cazul unguentelor, aureociclina a fost extrasă din masa de unguent cu ajutorul alcoolului metilic, care nu dizolvă excipientul. Soluţia alcoolică separată se aduce imediat pe cromatogramă.

Cînd se analizează colire, acestea se pipetează direct pe hîrtia cromatografică.

Deoarece în ultimul timp, cromatografia în strat subţire a căpătat o extindere tot mai mare şi în unele ţări a fost oficializată, ca metodă curentă de lucru în farmacie (7), am încercat identificarea aureociclinei din formulele amintite şi prin acest sistem (8, 9).

Am adoptat cromatografia pe strat de gel de siliciu la procedeul de cromatografie circulară pe hîrtie, folosind plăci de sticlă, de formă pătrată, cu latura de 15 cm şi avînd un orificiu în centru.

Irigarea s-a făcut cu ajutorul sistemului de solvenţi butanol-metanol-acid citric 10% (4:1:2), care a fost adus, prin intermediul unui fitil de vată, în orificiul din centrul plăcii.

Deoarece atmosfera spaţiului în care se efectuează cromatografia in strat subţire trebuie să fie saturată cu vapori de solvenţi, am aplicat placa cu stratul adsorbant în jos, pe o cutie Petri. În felul acesta, spaţiul redus al cutiei Petri asigură o saturare rapidă în vapori de solvenţi, nemaifiind necesară o pregătire prealabilă a plăcii cromatografice.

Revelarea s-a făcut de asemenea cu clorură ferică 2%.

Pentru identificarea cloramfenicolului am ales acelaşi procedeu circular de cromatografie pe hîrtie. Ca sistem de solvenţi am utilizat eterul saturat cu apă, durata operaţiei fiind în jur de 15 minute.

În literatura de specialitate sînt prevăzute metode care folosesc, în majoritate, irigarea ascendentă şi sisteme de solvenţi care nu ne-au dat satisfacţie prin adaptarea lor la cromatografia circulară.

Cromatogramele circulare au fost revelate cu ajutorul soluţiei de p-dimetil-amino-benzaldehidă, după reducerea funcţiei nitro a cloramfenicolului cu o soluţie de clorură stanoasă, proaspăt preparată (10).

Am identificat cloramfenicolul dintr-o soluție apoasă injectabilă, dintr-un unguent în care era asociat cu albastru de metilen și dintr-o soluție uleioasă 1%.

— Cloramfenicol	0,20 g
— Albastru de metilen	0,05 g
— Lanolină Vaselină	} $\overline{aa}$ 5 g

În elaborarea lucrării de față nu am folosit cromatografia în strat subțire și pentru cloramfenicol.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Metoda cromatografică aleasă s-a dovedit deosebit de utilă pentru identificarea aureociclinei și a cloramfenicolului din preparatele studiate.

Urmărind starea aureociclinei din unguente, de-a lungul a 3 luni de conservare, am constatat, cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie, că spotul corespunzător antibioticului rămîne invariabil cu același aspect și același Rf, de-a lungul întregii perioade, fără nici o modificare. Atît unguentul fabricat, cît și cel preparat de noi au aceeași comportare. Același lucru este valabil pentru unguentul care conține și albastru de metilen sau cel cu hidrocortizon și anestezină. Colorantul apare bine vizibil pe cromatogramă și cu Rf net diferit de al aureociclinei (fig. 1).

În schimb, în cazul colirelor durata de conservare are o importanță deosebită, lucru care se poate ușor constata pe cromatograme. În primele două zile după prepararea celor două colire tamponate, spotul tetraciclinei este identic cu cel obținut la cercetarea unguentelor. Din a treia zi, însă, imaginea cromatografică începe să se modifice, o dată cu apariția unui nou spot, ceea ce indică descompunerea aureociclinei (fig. 2).

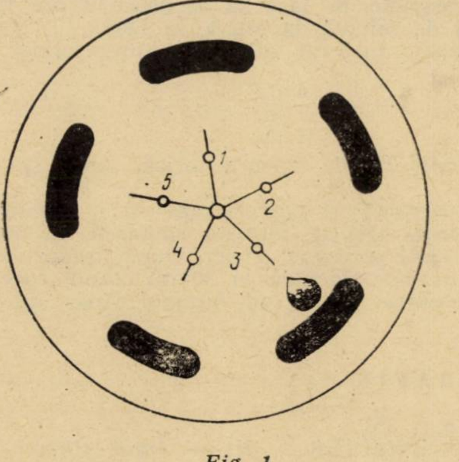


Fig. 1

1 — Unguent nr. 1 ;
2 — Unguent nr. 2 ;
3 — Unguent nr. 3 ;
4 — Unguent nr. 4;
5 — Unguent nr. 2 după 3 luni de conservare

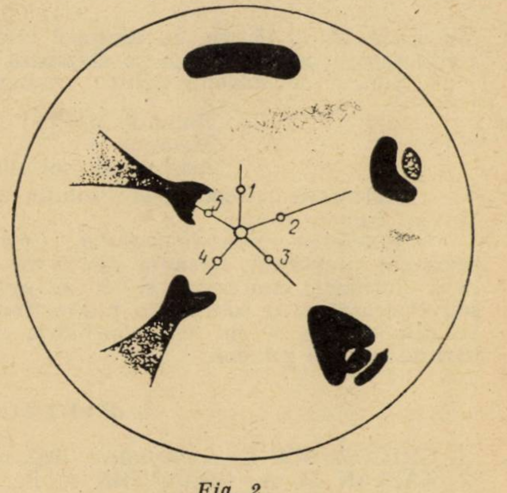


Fig. 2

1 — Colir nr. 5 în prima zi de la preparare
2 — Colir nr. 5 după 3 zile de conservare
3 — Colir nr. 5 după 7 zile de conservare
4 — Soluție apoasă după 3 zile de conservare
5 — Colir nr. 6 după 12 zile de conservare

În cazul colirului cu hidrocortizon, după 12 zile de conservare, se observă o comportare a tetraciclinei cu totul anormală, ceea ce denotă o schimbare netă a proprietăților sale. Faptul că rămîne pe punctul de start indică o pierdere importantă a solubilității sale în apă, și așa destul de redusă.

Dacă alături de colir se cromatografiază și o soluție de clortetraciclină în apă distilată, se poate observa cum descompunerea antibioticului începe chiar de a doua zi.

Rezultă că metoda propusă este foarte utilă pentru a urmări descompunerea şi deci modul de conservare a aureociclinei, fără a fi nevoie (în cazul acesta) şi de o dozare bacteriologică. Uşurinţa cu care se realizează acest control, la nivelul farmaciei, dă posibilitate farmacistului să elaboreze acele formule, care să permită păstrarea integrităţii antibioticului cît mai mult timp.

În cazul cloramfenicolului am constatat o mai mare stabilitate a acestuia decît la tetracilină.

Toate cele trei preparate au arătat, timp de o săptămînă, aceeaşi formă şi poziţie a spotului cloramfenicolului (fig. 3).

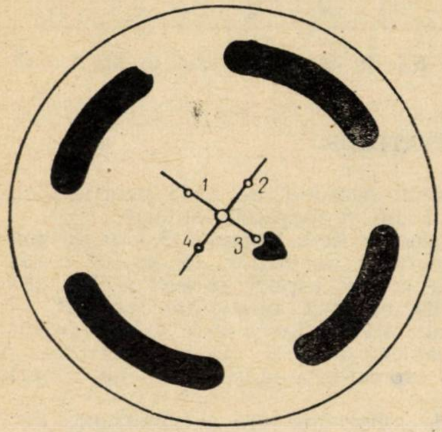


Fig. 3

1 — Soluţie apoasă injectabilă
2 — Soluţie uleioasă 1%
3 — Unguent cu cloramfenicol şi albastru de moillen;
4 — Soluţie uleioasă după o săptămînă

DATE EXPERIMENTALE

Hîrtie cromatografică: Schleicher şi Schüll, 2043 b.

Sistem de solvenţi pentru cromatografia pe hîrtie a aureociclinei:

Metanol	3 ml
Acid acetic	0,25 ml
Apă	7 ml

Cromatoplăci de silicogel:

8 g silicogel pulbere fină
2 g sulfat de calciu anhidru (ipsos stomatologic)

Se pulverizează bine la major cele două substanţe, se amestecă cu 5—6 ml apă, pentru formarea unui terci, se întinde în mod uniform pe o placă de sticlă 15 × 15 cm, cu ajutorul unei baghete. Se lasă să se usuce 2 ore la temperatura camerei, apoi se activează 30 de minute, la etuvă, la 120°.

Sistem de solvenţi pentru cromatografia în strat subţire a aureociclinei:

Butanol normal	4 ml
Metanol	1 ml
Acid citric sol. 10%	2 ml

Relevarea aureociclinei: soluţia apoasă 2% de clorură ferică. Apar spoturi de culoare brună.

Revelarea cloramfenicolului: Cromatograma se pulverizează cu o soluţie proaspăt preparată, formată din 3 ml soluţie 15% de clorură stanoasă, 15 ml acid clorhidric concentrat şi 180 ml apă; apoi se usucă la aer. După uscare se pulverizează cu o soluţie de p-dimetil-amino-benzaldehidă în 30 ml etanol care se diluează cu 30 ml acid clorhidric concentrat şi 180 ml butanol. Apar spoturi de culoare galbenă.

BIBLIOGRAFIE

1. GRIGORESCU E. — *Farmacia*, 1962, nr. 6, p. 353.
2. KAPLAN M. A., GRANATEK A. P., BUCHWALTER F. H. — *Antib. Chemother.* 1957, nr. 7, p. 569.
3. GOPPI G. — *Il Farmaco, Ed. Prat.*, 1960, nr. 15, p. 407.
4. SELZER B. G., WRIGHT W. W. — *Antib. Chemother.*, 1957, nr. 7, p. 292.
5. LAENCOVA P. N., MAKAREVICI V. C. — *Antibiotiki*, 1964, p. 579.
6. HAIS I. M., MACEK K. — Cromatografia pe hîrtie, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1960, p. 659.
7. LÜDY-TENGER F. — *Pharm. Acta Helv.*, 1962, nr. 12, p. 770.
8. RADENRATH K. — Dünnschichtchromatographie, Ed. Chemie, 1962, p. 170.
9. KAPADIA G. J., SUBBA RAO G. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, nr. 53, p. 223.
10. HAIS I. M., MACEK K. — Ibidem, p. 743.

Articol intrat în redacţie la 30.I.1968.

Indicele de clasificare: 615.779.93—014.3:545.844.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 7, anul 1968

Valoarea diagnostică a țesutului epidermic în identificarea frunzelor oficinale în Farmacopeea Română (ediția a VIII-a)

G. RÁCZ, MARIA H. PÉTER
Catedra de farmacognozie, Facultatea de farmacie I.M.F., Tîrgu Mureş

Caracterizarea microscopică a frunzelor prin descrierea întregii structuri se face pe baza secțiunilor transversale. Pe lîngă dificultatea de a se ajunge în posesia unor secțiuni corespunzătoare, acest mod de examinare microscopică nu permite nici utilizarea tuturor caracterelor specifice. Ne referim, în primul rînd, la tipurile de stomate, de o reală valoare diagnostică, atît în cercetări taxonomice (1, 10), cît și în cele farmacognostice (6).

Aceste considerente, precum și rolul diagnostic al țesutului epidermic în general (2, 5, 7, 8, 11) ne-au sugerat să renunțăm la caracterizarea completă a structurii frunzelor, referindu-ne exclusiv la elementele țesutului de protecție. Avantajul procedeului constă și în obținerea ușoară, rapidă a preparatelor microscopice prin examinarea fragmentelor foliare sau a pulberii într-un mediu care asigură observarea prin transparență.

Tipurile de stomate se disting în funcție de caracterul celulelor epidermice care înconjură stomatele propriu-zise. Am adoptat clasificarea lui Metcalfe și Chalk (3), care disting la dicotiledonate patru tipuri de stomate, după cum urmează :

Tipul A, anomocitic sau tipul ranunculacee, la care stomatele sînt înconjurate de celule ce nu se deosebesc ca mărime și formă de restul celulelor epidermice (fig. 1).

Tipul B, anizocitic sau tipul crucifere, la care stomatele sînt înconjurate de 3 (eventual 4) celule anexe, dintre care una este pronunțat mai mică decît celelalte.

Tipul C, paracitic sau tipul rubiacee, la care de ambele părți ale stomatei se găsește cîte o celulă anexă, paralel cu axa longitudinală a ostiolei.

Tipul D, diacitic sau tipul cariofilacee, la care de ambele extremități ale stomatei se găsește cîte o celulă anexă, acestea din urmă avînd

o membrană comună, care formează un unghi drept cu axa longitudinală a ostiolei. Se numesc și stomate de tip labiate.

Pe lîngă aceste patru tipuri de stomate, în care se încadrează, după cum am arătat într-o lucrare anterioară (6), majoritatea drogurilor *(folia* și *herba)* oficinale în Farmacopeea română (tabelul I), la dicotiledonate se mai disting două tipuri de stomate : cel actinocitic și cel

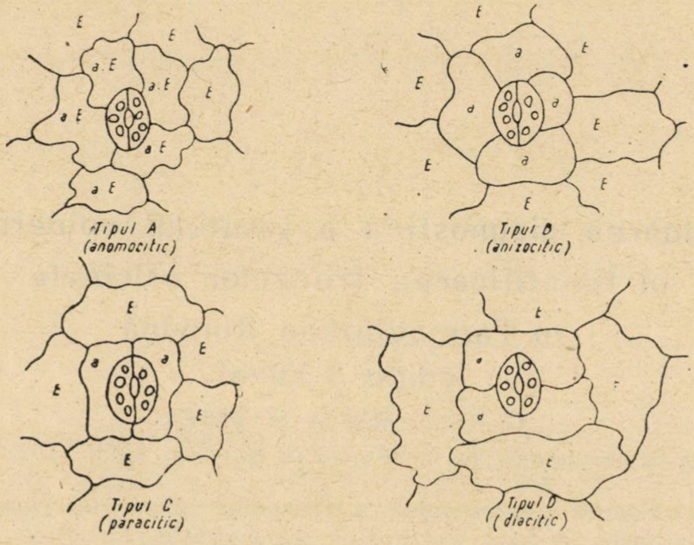


Fig. 1

enciclocitic. În ambele cazuri stomatele sînt înconjurate de un număr relativ mai mare (peste 4) de celule anexe. După Zubkova (12), deosebirea dintre aceste două structuri este următoarea : la tipul actinocitic, celulele anexă formează o rozetă în jurul stomatei, fără ca membranele opuse peretelui alipit stomatei să prezinte un contur circular ; la tipul enciclocitic, descris de Stromberg (10), celulele anexă formează un inel distinct în jurul stomatei. Considerăm că stomatele enciclocitice reprezintă o variantă a tipului actinocitic. Singura frunză oficinală la noi, care se încadrează în aceste tipuri, este *Folium Eucalypti.*

Pe baza caracterelor țesutului epidermic, am elaborat un determinator microscopic, care permite identificarea rapidă a fragmentelor de frunză (inclusiv pulberi). Dintre caracterele epidermului, am apelat la tipul de stomate, la perii tectori și glandulari, iar în unele cazuri și la alte particularități histologice care pot fi observate prin transparență în mezofil (cristale, idioblaste, pungi secretoare).

Tabelul I

Tipurile de stomate la drogurile oficinale în Farmacopeea română (provenite de la plante dicotiledonate)

Tipul A (anomocitic)	Tipul B (anizocitic)	Tipul C (paracitic)	Tipul D (diacitic)	Tipul actinocitic (inclusiv enciclocitic)
Folium Digitalis purpureae	*Folium Althaeae*	*Folium Boldo*	*Folium Menthae*	*Folium Eucalypti*
Herba Cynarae	*Folium Belladonnae*	*Folium Hamamelidis*	*Folium Pantaginis (P. lanceolata)*	
Herba Hyperici	*Folium Hyoscyami*	*Folium Vitis idaeae*	*Folium Salviae*	
	Folium Stramonii		*Herba Thymi*	
	Herba Absinthii			
	Herba Centaurii			

În determinator am inclus atît frunzele oficinale ca atare, cît și frunzele de pe părțile aeriene (*Herba*), dat fiind că examinarea acestora asigură, de asemenea, simplitatea și certitudinea identificării. Singurul drog oficinal pe care nu l-am introdus în determinator este *Herba Equiseti*, care, datorită poziției taxonomice inferioare, prezintă caractere microscopice particulare, amplu studiate și caracterizate de Sommer și colab. (9).

Farmacopeea menționează și unele impurificări cu părți provenite de la specii străine. Un amestec de *Silene armeria* în *Herba Centaurii* (4) poate fi identificat, de exemplu, prin prezența stomatelor de tipul D (diacitice) față de stomate de tipul B (anisocitice) la drogul oficinal.

DETERMINATOR

1 a	Frunze păroase	2
1 b	Frunze aproape glabre sau fără peri	12
2 a	Frunze dens păroase, mai pronunțat tomentoase pe fața inferioară; din cauza perilor, stomatele se observă greu	3
2 b	Frunze cu peri mai rari, care nu îngreuiază observarea celulelor epidermice	6
3 a	Cristale sub formă de ursine, peri tectori unicelulari cu pereți îngroșați, grupați sub formă de stea, peri glandulari cu glanda multicelulară	*Folium Althaeae*
3 b	Nu conține cristale, perii tectori nu sînt stelați	4
4 a	Peri glandulari constituiți din celule secretoare dispuse radial (tip labiate), mai rar peri cu glanda uni- sau bicelulară, peri tectori flagelați cu pereți subțiri	*Folium Salviae*
4 b	Peri glandulari etajați (tip compozee), eventual greu de observat, din cauza abundenței perilor tectori	5
5 a	Peri tectori multicelulari, în formă de T	*Herba Absinthii*
5 b	Peri tectori multicelulari, lungi, subțiri	*Folium Cynarae*
6 a	Peri tectori unicelulari, peri tectori geniculați cel mult tricelulari, peri glandulari de tip labiate, peri cu glandă unicelulară în formă de pară, stomate diacitice	*Herba Thymi*
6 b	Peri tectori multicelulari (cu trei sau mai multe celule) . . .	7
7 a	Conține cristale, stomate anizocitice	8
7 b	Nu conține cristale	10

8 a Peri tectori cu cuticula groasă, verucoasă; majoritatea cristalelor sub formă de rozete sau macle, peri cu glanda uni- sau multicelulară . . . . *Folium Stramonii*

8 b Peri tectori cu pereţi subţiri; celula terminală poate să fie o glandă, peri glandulari multicelulari 9

9 a Cristale sub formă de nisip . . . . . . *Folium Belladonnae*

9 b Cristale sub formă de prisme sau cruce . . . *Folium Hyoscyami*

10 a Peri tectori cu pereţi şi cuticula subţire, cu unele celule răsucite, peri cu glanda uni- sau bicelulară, stomate anomocitice *Folium Digitalis Purpureae*

10 b Peri tectori cu cuticula groasă, cu celula bazală pronunţat mai lată, peri cu glanda multicelulară, ovală 11

11 a Celule epidermice mari, poligonale, cu pereţi foarte slab sinuoşi, stomate aproape rotunde, anomocitice . . . . . *Folium Plantaginis* (provenite de la *P. media)*

11 b Celule epidermice mai mici, pronunţat sinuoase, stomate oval-alungite de diferite tipuri . . . . *Folium Plantaginis* (provenite de la *P. major)*

12 a Peri tectori numai în dreptul nervurii sau pe întreaga suprafaţă, dar în număr foarte redus 13

12 b Frunze complet lipsite de peri 17

13 a Stomate paracitice, peri tectori unicelulari 14

13 b Stomate diacitice, peri tectori multicelulari 16

14 a Celule epidermice pronunţat sinuoase, stomate îngust-eliptice, peri tectori sclerificaţi, cristale prismatice în teci cristalogene, idioblaste (sclerite) mari în mezofil . . . . *Folium Hamamelidis*

14 b Celule epidermice poligonale, cu pereţi laterali slab sinuoşi, îngroşaţi 15

15 a Stomate relativ mari, pungi secretoare în mezofil, peri bifurcaţi sau stelaţi . . . . *Folium Boldo*

15 b Stomate relativ mici, peri glandulari numai pe faţa inferioară, peri tectori arcuiţi rari, cristale prismatice în teci cristalogene *Folium Vitis Idaeae*

16 a Celule epidermice pronunţat sinuoase, peri glandulari de tip labiate, mai rar peri glandulari unicelulari . . . . . . *Folium Menthae*

16 b Celule epidermice poligonale, peri glandulari cu glanda multicelulară, ovală, peri tectori bicelulari articulaţi . . . . *Folium Plantaginis* (provenite de la P. lanceolata)

17 a Celule epidermice poligonale, cu pereţi laterali foarte slab sinuoşi . 18

17 b Celule epidermice pronunţat sinuoase 20

18 a Celule-anexă în număr de 2, 3, 4 19

18 b Celulele-anexă în număr mai mare formează un cerc în jurul stomatei (stomate actinocitice) relativ mari, cristale prismatice în teci cristalogene, pungi secretoare în mezofil . . . . . *Folium Eucalypti*

19 a Cristalele lipsesc; stomate anomocitice, numai pe faţa inferioară; pungi secretoare în mezofil; prin fierbere în cloralhidrat apare o coloraţie roşie . . . . *Herba Hyperici*

19 b Cristale solitare în ţesutul palisadic, stomate anisocitice . *Herba Centaurii*

CONCLUZII

Studiul exclusiv al ţesutului epidermic creează posibilitatea identificării certe a frunzelor. Tipul de stomate, alături de alte caractere microscopice care pot fi observate prin transparenţă, este un element de valoare diagnostică. În felul acesta, se poate renunţa, atît la obţinerea secţiunilor, cît şi la descrierea completă a tuturor ţesuturilor. Pe baza acestor criterii s-a întocmit un determinator microscopic al frunzelor şi al părţilor aeriene (Herba) oficinale în Farmacopeea română, ediţia a VIII-a.

BIBLIOGRAFIE

1. AHMAD K. J. — *Lloydia*, 1964, vol. 27, nr. 3, p. 243.
2. BOŞCAIU N., RAŢIU FL. — Contribuţii botanice, 1965, p. 299.
3. METCALFE C. R., CHALK L. — Anatomy of the Dicotyledons, Clarendon Press, Oxford, 1957.
4. RÁCZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1954, vol. 12, nr. 2, p. 58.
5. RÁCZ G., RÁCZ KOTILLA E. — *Acta Botanica Horti Bucurestiensis*, 1961—1962, fasc. I, 1963, p. 525.
6. RACZ G., PÉTER MÁRIA H., SEBE B. — *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*, 1967, vol. 13, nr. 2, p. 185.
7. RÁCZ KOTILLA E., RÁCZ G. — *Farmacia (Buc.)*, 1959, vol. 7, nr. 1, p. 39.
8. SANDA V. — *Stud. Cercet. Biol., Seria botanică*, 1967, vol. 19, nr. 3, p. 239.
9. SOMMER L., ALBULESCU D., FORSTNER S. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, vol. 13, nr. 3, p. 157.
10. STROMBERG A. — Tbilisskii naucino-issl. chimico-farmaţevt. institut. Trudî, 1956, vol. 8, p. 51.
11. TARNÁVSCHI I. T., RĂDULESCU D. — *Stud. Cercet. Biol., Seria biologie vegetală*, 1958, vol. 10, nr. 1, p. 87.
12. ZUBKOVA J. G. — *Botaniceskii Žh.*, 1966, vol. 51, nr. 2, p. 278.
13. * * * — Farmacopeea română, Ed. a VIII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

Articol intrat în redacţie la 17.XI.1967.

Indicele de clasificare: 615.32

RÉSUMÉ

G. Rácz, Maria H. Péter — VALEUR DIAGNOSTIQUE DU TISSU ÉPIDERMIQUE DANS L'IDENTIFICATION DES FEUILLES OFFICINALES DANS LA PHARMACOPÉE ROUMAINE (VIII-e ÉDITION)

Le travail porte sur la caractérisation macroscopique des feuilles (folium, herba) basée sur le tissu épidermique. L'étude de ce dernier présente des avantages par rapport à la description complète de toute la structure. Une valeur diagnostique particulière présentent les types de stomates qui, conjointement avec d'autres particularités histologiques, ont servi pour l'élaboration d'un déterminateur microscopique des feuilles officinales dans l'actuelle édition de la Pharmacopée roumaine.

ZUSAMMENFASSUNG

G. Rácz, Maria H. Péter — DIAGNOSTISCHER WERT VON EPIDERMISGEWEBE FÜR DIE IDENTIFIZIERUNG OFFIZINELLER BLÄTTER IN DER RUMÄNISCHEN PHARMAKOPÖE (8. AUSGABE)

Der Aufsatz befasst sich mit der mikroskopischen Kennzeichnung der Blätter (folium, herba) auf Grund des epidermalen Gewebes. Diese bietet Vorteile gegenüber der vollständigen Beschreibung der gesamtem Struktur, Besonderen diagnostischen Wert besitzen die Stomatentypen, die gemeinsam mit anderen histologischen Eigentümlichkeiten zur Zusammenstellung eines mikroskopischen Determinators der offizinellen Blätter in der letzten Ausgabe der rumänischen Pharmakopöe dienten.

SUMMARY

G. Rácz, Maria H. Péter — DIAGNOSTIC VALUE OF EPIDERMAL TISSUE IN THE IDENTIFICATION OF OFFICINAL LEAVES IN ROMANIAN PHARMACOPOEA (VIII-th EDITION)

The study is concerned with the microscopic characterization of leaves (folium, herba) on the basis of their epidermal tisue. This has advantages over the complete description of the whole structure. Of a particular diagnostic value is that of the type of the stomata that, together with other histologic particularities led to the microscopic determinator of officinal leaves in the present edition of the Romanian Pharmacopoea.

РЕЗЮМЕ

Г. Рац, Мария Г. Петер — ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЭПИДЕРМИЧЕСКОЙ ТКАНИ ПРИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОФИЦИНАЛЬНЫХ ЛИСТИКОВ, ФИГУРИРУЮЩИХ В РУМЫНСКОЙ ФАРМАКОПЕЕ (ИЗДАНИЕ VIII)

В статье излагается микроскопическая характеристика официнальных листиков (*folium*, *herba*) на основании эпидермической ткани, что представляет преимущество по сравнению с полным описанием всей структуры листиков. Особую диагностическую ценность имеют типы устьицев, что, наряду с другими гистологическими особенностями, было использовано авторами для составления микроскопического определителя официнальных листиков, фигурирующих в последнем издании Румынской Фармакопеи.

R E F E R A T E

UNELE CONSIDERAȚII ASUPRA CONTROLULUI PULBERILOR, GRANULATELOR ȘI COMPRIMATELOR (I), **W. Schultze**, Pharmaz. Ztg., 1968, nr. 2, p. 180—184

Autorul prezintă o serie de metode de control al calității pulberilor, granulatelor și comprimatelor, dintre care unele nu sînt înscrise în farmacopei, dar sînt importante pentru caracterizarea produselor. În ceea ce privește pulberile și granulele, metodele utilizate sînt în general aceleași și se referă la :

A. Determinarea mărimii particulelor. Pînă la 40—50 μ se pot efectua determinări cu ajutorul sitelor, iar sub aceste dimensiuni se recomandă cilindrul Andreason. Importanța stabilirii dimensiunii particulelor constă în dependența între comportarea la scurgere, exactitatea dozării, activitatea terapeutică, omogenitatea amestecurilor și finețea pulberilor.

B. Determinarea greutății și volumul pulberilor sau granulatelor afînate sau tastate, a densității și a porozității acestora. Determinarea volumului tasat se efectuează cu un aparat care tasează de 1 250 de ori respectiv de 2 500 de ori pulberea conținută într-un cilindru. Aceste determinări dau indicații importante în ceea ce privește comportarea pulberii în tehnologia de comprimare, preferîndu-se acele amestecuri sau granulate la care există o diferență cît mai mică între volumul afînat și cel tasat. Determinarea porozității granulatelor se efectuează stabilind cu ajutorul picnometrului cu mercur sau cu solvenți organici densitatea aparentă (DA) și prin raportul greutate-volum la comprimatele realizate la mare presiune, densitatea reală (DR).

Porozitatea % este dată de formula

$$P\% = \left(1 - \frac{DA}{DR}\right) 100.$$

Astfel, pulberea brichetată are o porozitate de 3% față de 30% cît are granulatul realizat pe cale umedă. Această determinare dă indicații asupra mersului comprimării, o porozitate ducînd la o afundare exagerată a ponsonului în matriță și la necesitatea unui adaos mai mare de lubrefiant pentru a ușura eliminarea comprimatului din fundul matriței.

C. Determinarea umidității pulberilor și granulatelor se efectuează după metodele clasice ; se recomandă un aparat cu infraroșii care dă pe o scală rezultatele direct în procente de umiditate. Importanța acestei determinări constă în stabilirea „umidității critice", la care o pulbere sau un granulat se comprimă fără defecte.

D. Determinarea unghiului de repaus a timpului de scurgere prin orificii standard (comportarea la scurgere). Unghiul de repaus se stabilește cu un cilindru fără fund, așezat pe un postament cilindric plin, cu același diametru (r). După umplerea cilindrului acesta se ridică vertical și pulberea rămîne pe postament sub forma unui con. Se măsoară înălțimea (h) și se stabilește valoarea unghiului de repaus din relația $tg\mu = \frac{h}{r}$. Același rezultat se poate obține turnînd printr-o pîlnie pulbere pe un vas Petri, pînă ce acesta dă peste margini și se aplică aceeași formulă.

Comportarea la scurgere are repercusiuni asupra exactității dozajului și dă indicații asupra omogenității granulelor ca mărime și formă.

E. Savopol

COLIRE VÎSCOASE (NOTA I), P. **Frauch,** Schweiz. Apoth.-Ztg., 1968, nr. 2, p. 43—44

Colirele vîscoase sînt utilizate: 1) ca substituent a lichidului lacrimal în cheratoconjunctivita uscată (sindromul Sjögrens), cînd alături de electroliţi ca clorura de sodiu sau bicarbonatul de sodiu mai conţin şi un agent de viscozitate. Swan prevede soluţia 0,5% metilceluloză (MC) în soluţie fiziologică; Mims recomandă 0,33 MC (4 000 cP) tamponată cu fosfaţi la pH-ul 7—7,2 şi izotonizată cu clorură de sodiu; Weis-Fogh propune soluţia 0,5% MC (1 500 cP) în soluţie fiziologică, cu adaos de acetat fenilmercuric (1 : 50 000). S-au mai studiat şi alţi agenţi de viscozitate: hidroxipropil MC 0,125%, alcool polivinilic (AP) 1,4%; 2) ca lichid pentru lentilele de contact şi în scop diagnostic, cînd se recomandă soluţii izotonice de clorură de sodiu, tamponate uşor spre alcalin şi care conţin 0,5—1% MC (Swan) sau 0,1—0,2% MC (Obrig). Pentru măsurători tonometrice se instilează o picătură soluţie 1% MC (4 000 cP), iar pentru cercetări gonioscopice, soluţie 1,5—2% MC (1 500 cP); 3) ca vehicul prelungirea contactului colirului cu mucoasa oculară, cînd s-au folosit MC 0,25—1% şi AP 1,4—10%, în care s-au solubilizat pilocarpină, homatropină, scopolamină, efedrină, sulfamide. Soluţia 0,25—0,65% MC dublează durata de contact, în timp ce soluţia 1,4% AP a mărit durata de contact numai cu 10%.

Ca agenţi de vîscozitate se recomandă substanţe inerte coloidale care dau cu apa dispersii limpezi şi vîscoase, cu indice de refracţie similar lacrimilor, stabile la sterilizare, compatibile cu medicamentele oftalmice, conservanţii şi care să nu constituie medii de cultură pentru germeni şi nici să nu provoace alergii. Se folosesc MC; AP; hidroxipropil-MC.

Sînt prezentate tabele de indice de refracţie (1,336 pentru lacrimi), tensiune superficială (46—52 dyn/cm) şi vîscozitate optimă 40—59 cP (pentru a evita obstruarea canalului lacrimal).

În încheiere, se dau pe bază de tabele incompatibilităţile MC cu medicamentele (rezorcină 5%, azotat de argint 2%, tanin 5%, cu care formează precipitate şi cu sulfat de dibutolin şi tetracaină care se absorb pe MC); cu conservanţii (clorocrezol 4‰, fenol 5%, azotat fenilmercuric 1‰, cu care formează precipitate şi cu clorură de cetilpiridiniu, nipa-derivaţi şi fenol, cu care formează complecşi cu activitate redusă).

E. Savopol

COLIRE VÎSCOASE (NOTA II), P. **Frauch,** Schweiz. Apoth. Ztg., 1968, nr. 3, p. 74—78

Pentru prepararea colirelor vîscoase se recomandă prelucrarea unui gel mai concentrat de metilceluloză (MC), care apoi prin diluare la concentraţiile dorite să conducă la soluţii limpezi. O problemă care se ridică este realizarea de geluri transparente. Obişnuit, prin prelucrarea MC cu apă caldă şi după omogenizare prin menţinere la 4° sau diluare cu apă la 0°, nu se obţin geluri clare. Autorul arată că este necesară menţinerea timp de 1—2 zile la —15 pînă la —20°, fără să fie distrus coloidul.

Există însă posibilitatea să se obţină soluţii limpezi prin filtrarea colirului prin filtrul Millipore (0,45 μ) sub presiune, cînd viscozitatea acestuia nu depăşeşte 50 cP. Dat fiind riscul obstruării canalului lacrimal, dacă vîscozitatea colirului depăşeşte 50 cP şi faptul că viscozitatea MC variază cu tipul şi provenienţa, se recomandă verificarea vîscozităţii colirului la viscozimetrul Höppler (cu bila III la 20°); trebuie să se ţină seama de asemenea că prin sterilizare la 120°, timp de 20 de minute, viscozitatea scade cu 23% (iar la 115°, timp de 30 de minute, scade cu 16—33%). Se recomandă de aceea, sterilizarea la 100°, cu adaos de conservanţi cu care MC este compatibilă: etilmercuritiosalicilat de sodiu pînă la 1‰, clorură de benzalconiu pînă la 1‰, azotat fenil mercuric (cu care este incompatibilă după Ullman), pînă la 0,1‰.

Pentru prelucrarea colirului se procedează astfel: se prepară un gel din 10 g MC (4 000 cP) cu 490 g apă fierbinte, se sterilizează 20 de minute la autoclav la 120°, apoi se menţine la răcitor la —10 pînă la —20° timp de 2 zile. Substanţa medicamentoasă, conservantul şi eventual alţi agenţi se dizolvă în cantitatea necesară de apă şi se agită cu o cantitate egală de gel de MC. Soluţia se filtrează prin filtru sintetizat Jena G_2 la trompa de apă şi se sterilizează 30 de minute la 100° în vapori fluenţi.

E. Savopol

UNELE CONSIDERAŢII PRIVITOARE LA CONTROLUL PULBERILOR, GRANULATELOR ŞI COMPRIMATELOR (II), **W. Schultze**, Pharmaz. ZTG., 1968, nr. 6, p. 212—217

Sînt discutate condiţiile de calitate ale comprimatelor care sînt incluse în farmacopei (durata dezagregării), cît şi condiţii, care, deşi nu sînt prevăzute, prezintă importanţă deosebită în urmărirea procesului tehnologic şi a procesului de îmbătrînire.

A. *Controlul dezagregării comprimatelor comportă*: 1) *Determinarea timpului de dezagregare* (nu a capacităţii de dezagregare, aşa cum se indică în unele farmacopei). Se discută neconcordanţa rezultatelor *in vitro* obţinute cu diferite aparate sau manual între ele şi faţă de dezagregarea urmărită roentgenologic *in vivo*. Se descrie aparatul Erweka, la care agitarea comprimatelor se efectuează în condiţii care imită peristaltismul gastric şi un agregat complex Engelsmann care realizează şi controlul friabilităţii. Importanţa controlului timpului de dezagregare rezultă nu numai din indicaţiile ce le dă asupra comportării *in vivo*, dar şi asupra însuşirilor agenţilor dezagreganţi, constituind criteriul cel mai sigur de selecţionare a acestora. Se discută astfel capacitatea de îmbibare a amidonului (arătîndu-se că temperatura optimă depăşeşte 37°, ajungînd în unele cazuri la 62°), influenţa naturii hidrofobe a substanţei medicamentoase, rolul vitezei de îmbibare şi al măririi volumului agentului dezagregant. 2) *Determinarea vitezei de solubilizare*. Această probă prezintă interes prin faptul că dă indicaţii asupra vitezei de resorbţie a medicamentelor comprimate. Dezagregarea duce de cele mai multe ori la particule cu dimensiuni mari, care în cazul unei viteze de solubilizare mică nu sînt resorbite în cursul trecerii prin intestin.

B. *Metode de control al proprietăţilor mecanice ale comprimatelor*: 1) *Determinarea rezistenţei la cădere* sau în aparatul de determinare a friabilităţii.

Deşi nu există limite standardizate în ceea ce priveşte friabilitatea, se consideră ca suficient de rezistente comprimatele care după 100 de rotaţii în aparatul Erweka pierd 0,8—1% din greutate. Se recomandă şi turbina Weis-Fogh pentru acelaşi scop, timpul de rotire fiind în acest caz de 60 de minute. 2) *Controlul rezistenţei la zdrobire*.

Există diferite tipuri de aparate, care nu dau aceleaşi rezultate, datorită modului diferit cum realizează zdrobirea comprimatului: astfel, aparatul Strong-Cobb dă rezultate de 1,6 ori mai mari decît aparatul Monsanto. Indiferent cu ce aparat se efectuează controlul, nu se pot trage concluzii asupra calităţii comprimatelor, pînă ce nu se stabilesc limite de admisibilitate. Utilitatea acestor aparate este evidentă în mod deosebit la urmărirea omogenităţii producţiei şi în cercetări referitoare la factorii implicaţi în comprimare.

E. Savopol

NOTĂ PRIVITOARE LA DETERMINAREA DIMENSIUNII PARTICULELOR PRIN MĂSURĂTORI DIELECTRICE, **R. C. Kaye, H. Seager**, J. Pharm. Pharmacol., 1968, nr. 20, p. 54—57

Autorii descriu o metodă şi un aparat pentru determinarea mărimii particulelor din suspensii cu conductibilitate joasă. Metoda constă din extinderea la suspensii a metodei Kaye şi Seager cu aplicare la emulsii şi se bazează pe următorul principiu: constanta dielectrică a fazei apoase fiind invariabilă şi diferită de constanta dielectrică a substanţei suspendate, măsurătorile efectuate asupra unei suspensii vor da valori cu atît mai crescute, cu cît numărul de particule din suspensie este mai mare. Dacă măsurătorile se efectuează la zona inferioară a unei suspensii, valorile dielectrice vor creşte pe măsură ce suspensia sedimentează şi vor oglindi ritmul de sedimentare.

La o anumită constantă dielectrică a suspensiei corespunde o concentraţie de g/v a substanţei suspendate. Introducînd această concentraţie în formula lui Stokes, modificată de autori, se poate calcula raza (respectiv diametrul) particulelor sedimentate la un anumit timp şi se pot construi curbe de distribuţie a cantităţilor în grame % de substanţă sedimentată în funcţie de diametrul particulelor.

Rezultatele obţinute de autori cu griseofulvină şi fenotiazină se suprapun pe acelea obţinute prin metoda pipetei lui Andreason.

E. Savopol

HIDROLIZA ACIDULUI ACETILSALICILIC ÎN SOLUŢII APOASE DE POLISORBAT 80, **K. S. Murthy, E. G. Pippie**, J. Pharm. Sci., 1967, vol. 56, nr. 8, p. 1 026

Solubilizarea unor substanţe medicamentoase în prezenţa tensioactivilor macromoleculari, explicată prin formarea de micele în a căror strat palisadic acestea se dizolvă, a ridicat problema dacă sub această formă de pseudofază, substanţele solubilizate sînt susceptibile de degradări hidrolitice, respectiv dacă structura micelară nu poate constitui o protecţie faţă de acţiunea hidrolitică a apei în mediu acid sau alcalin.

După ce se discută rezultatele obţinute de Riegelmann, privitoare la viteza de hidroliză a benzocainei solubilizate în stratul palisadic de polioxietilen al eterului cetilic al polietilenglicolului, care demnostrează existenţa hidrolizei catalizată cu protoni şi rezultatele privitoare la lipsa acestui tip de hidroliză la clorbutanol, cînd acesta este solubilizat în laurat de polietilenglicol sau polisorbat 20, autorii prezintă rezultatele proprii privind capacitatea polisorbatului 80 de a proteja acidul acetilsalicilic faţă de degradarea hidrolitică.

Ei arată, prin compararea vitezei de reacţie a hidrolizei în apă şi în soluţii apoase de polisorbat 80, că viteza de degradare hidrolitică este de 5 ori mai mică, dacă acidul acetilsalicilic este înglobat în micele. Totuşi, mărirea concentraţiei de ioni de hidrogen (pH aproximativ 1,8) conduce la hidroliza acidului acetilsalicilic, indiferent de prezenţa polisorbatului.

E. Savopol

EVALUAREA UNGUENTELOR DE PROTECŢIE PROFESIONALĂ, **C. Kuntze**, Z. ärtzl. Fortbild., 1967, nr. 61, p. 349

Deoarece 50% din dermatoze sînt boli profesionale şi se manifestă în 85% din cazuri sub formă de eczeme, dermatozele profesionale constituie o problemă socială serioasă. În timp ce la unguentele utilizate în dermatologie există norme de calitate pentru excipienţi şi substanţe medicamentoase încorporate la unguentele de protecţie lipsesc asemenea norme standardizate. O serie de prevederi apărute în literatura de specialitate sînt în realitate modele de cercetare neomologate. Autorul a selecţionat dintre testele propuse, în special pe acelea referitoare la evaluarea noţiunii de protecţie, a eficacităţii barierei între substanţele nocive şi tegumente, precum şi ustensilele necesare.

Majoritatea acestor metode se bazează pe principiul difuziunii sau al permeabilităţii şi au fost aplicate de cercetători ca Czetsch Lindenwald, Münzel, Kern, Gstirner, Schulte etc. Împrumutînd metoda de studiere a taninurilor din industria pielii, Czetsch Lindenwald a elaborat o metodă de control a unguentelor de protecţie, utilizînd clopotul Prokter cu care se pot crea condiţii pentru studiul complexului: noxă-unguent de protecţie-piele. O îmbunătăţire a acestui test a fost adusă de Schwarzkopf, care a transformat testul „de repaus" în test „de sarcină", introducînd în mersul cercetării factori noi, ca: îndepărtarea unguentului pe piesele care se lucrează şi uzura pielii. Pe de altă parte, Neuwald, preluînd testele de penetrare Schwartz şi de imersie Tronnier, a elaborat o metodă de control *in vitro* a unguentelor hidrofobe cu silicone, iar Inderbitzin, o metodă de control a unguentelor de protecţie contra acizilor şi alcalilor.

Deşi metodele *in vitro* **nu sînt** determinări fiziologice pot orienta pe cercetător să selecţioneze formulele care pot acţiona favorabil de cele greşit sau neştiinţific fundate.

E. Savopol

STABILIZAREA ŞI CONSERVAREA HIDROSOLILOR POLIVITAMINAŢI, **M. Djourno**, Prod. Probl. Pharm., 1967, nr. 4, p. 153

Administrarea parenterală a vitaminelor ca atare sau asociate ridică probleme de solubilizare (în mediu apos), de stabilitate şi de influenţare reciprocă. Întrucît mediul apos favorizează degradările şi interacţiunile, o rezolvare a problemelor de conservare o constituie realizarea de hidrosoli uscaţi pentru uz oral şi liofilizate pentru uz parenteral. Prelucrarea acestor hidrosoli uscaţi se poate efectua prin mai multe procedee:

— se emulsionează vitaminele cu soluţii de albumină, pectină, alginaţi, agar şi se atomizează cu azot la o temperatură cu 10° sub punctul de gelificare;

— se solubilizează vitaminele în alcool polivinilic şi se continuă ca mai sus;

— se realizează adsorbaţi pe silice, oxid de magneziu, fosfat dicalcic, pulbere de cacao, de soia etc.

Prin acest procedeu se elimină parţial degradările vitaminelor care au loc în soluţii şi care sînt prezentate în articol. Astfel, vitamina A poate trece din forma „trans" în derivaţi cu activitate mai redusă (6-mono-cis, 2,6-di-cis), fapt care se remediază folosindu-se neovitamina A (izomerul 2 mono-cis natural).

Pe de altă parte, urme de ioni de cupru sau fier favorizează degradarea oxidativă a vitaminei A, ceea ce poate fi remediat fie prin complexarea acestor ioni cu edetat de sodiu, acid citric, acid citraconic, lecitină, amberlită IR-120, fie prin utilizare de antioxidanţi ca acidul ascorbic, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitoluen (BHT), palmitat de ascorbil, hidrocafeat de etil, acid nordihidroguaiaretic (NDGA), precum şi unii derivaţi pirazolonici: aminoantipirina, antipiraldehida, aminopirina.

Vitamina B_1 poate fi hidrolizată la pH peste 5 şi degradată oxidativ, ceea ce poate fi remediat prin ajustarea pH-ului la 3,5—4,5 şi folosind ca stabilizanţi acidul 1,5-naftalendisulfonic, tioglicerolul, tiosorbitolul, precum şi agenţi chelatori ca 1,2-diaminociclohexan, tetracetat de sodiu şi edetat de sodiu.

Vitamina B_2 este fotosensibilă, stabilă la pH 4,5 şi are acţiune oxidantă asupra tiaminei, care este trecută în tiocrom, în timp ce ea se reduce la cloroflavină. Acest fapt se remediază deplasînd echilibrul redox prin adaos de vitamină C şi folosind esterul 5'-fosforic al riboflavinei.

Vitamina B_6 nu ridică probleme, iar vitamina PP, deşi formează complecşi cu riboflavina, nu duce la modificarea acţiunii preparatelor.

Acidul pantotenic este în ultimul timp înlocuit cu alcoolul respectiv, care este stabil la acelaşi pH cu tiamina şi compatibil cu vitaminele B_2, B_6 şi PP, dacă se lucrează în gaz inert şi dacă sterilizarea nu depăşeşte 100° (30 de minute) fiind recomandată uneori adăugarea de fenol.

Vitamina C suferă oxidarea la acid dehidroascorbic, ceea ce se poate remedia prin complexarea ionilor de Fe^{3+} (ionii Fe^{2+} nu catalizează oxidarea) şi utilizarea de antioxidanţi (metiltiouree, hidrocafeat de etil). În amestecuri cu vitamina B_1, ambele suferă degradări, iar în amestec cu vitamina B_2, aceasta este redusă la cloroflavină.

Vitamina B_{12}, stabilă la pH 4—7, este incompatibilă cu vitamina C şi reducători. Pentru stabilizare au fost propuse gluconatul de calciu, peptonatul de fier, edetatul sodic, hidroxinitrilii esteri mandelonitrilici etc. În amestecuri cu vitamina B_1 şi PP este stabilă, dacă vitamina B_1 nu depăşeşte raportul 120 p la 1 p vitamină B_{12}; în caz contrar, este recomandată adăugarea de iodonat de potasiu, ferocianură de potasiu, clorură ferică asociată cu alcool benzilic. În amestecurile cu vitamină C se recomandă asocierea de polisorbat 20, clorhidrat de cisteină şi zimonucleat de cupru; fixarea pe cationiţi; nitrilii zaharatul de fier.

Acidul folic suferă descompunerea oxidativă în prezenţa riboflavinei şi la rîndul său favorizează degradarea celorlalte vitamine, cu excepţia vitaminei PP care are chiar acţiune protectoare. Se recomandă antioxidanţi ca NGDA în concentraţie de 0,2%, BHA 0,05% sau hidrocafeat de etil 0,05%.

E. Savopol

PREPARAT LICHID PE BAZĂ DE CLORURĂ DE POTASIU. L. J. Kettel, G. C. Henegar, A. Kratvitz, J. Amer. med. Ass., 1967, nr. 20, p. 349

Întrucît administrarea clorurii de potasiu este tot mai frecventă, s-au utilizat comprimate, observîndu-se la administrarea acestora apariţia de numeroase ulceraţii ale intestinului subţire. Pe baza presupunerii că apariţia ulcerelor este datorită concentraţiilor locale mari de clorură de potasiu, autorii propun un preparat lichid care conţine 12 g clorură de potasiu în 100 ml (8,3 mEq/5 ml) care urmează să fie diluat şi preferabil să se administreze cu alimentele. Formula utilizată de autori la un număr mare de bolnavi, în aproximativ 13 luni, fără a observa efecte secundare, a fost următoarea:

— clorură de potasiu	120 g
— benzoat de sodiu	1 g
— zaharină solubilă	2,5 g
— glicerină	100 g
— concentrat de lămîie	7,5 g
— concentrat de portocale	1,25 g
— apă distilată la	1 000 g

Produsul a fost bine suportat de toţi bolnavii la care a fost administrat.

E. Savopol

SOMMAIRE

Page

Revue générale

S. Torjesco, Maria Marinesco, Elena Ananiu — *La médication antiathéromateuse* 385

Travaux originaux, recherches expérimentales

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, I. Tomoioagă — *Formes médicamenteuses vitaminisées ayant pour support des granulés expandés. V. Granulés expandés à sels minéraux de calcium, phosphore, vitamines C et* D_2 391

I. Grecou, Elena Courea — *Etude spectrophotométrique du système Co (II) dihydrazinephthalazine* 397

S. Pop, F. Gagiu, Viorica Aruştei, M. Kory, C. Tomuş, Gh. Csavassy, Elena Bebeşel — *L'action cytostatique du 2-alylamino-4-métyle-5-acétylthiazol et du 2-alylamino-4-éthyle-5-méthylethiazol, déterminée sur l'algue verte monocellualire* Scenedesmus acutus *(Meyen) Chod* 405

T. Maros, G. Rácz, L. Seres-Sturm E. Bálint, Margareta Hints, E. Poenaru — *Effets de l'extrait de sulfine* (Melilotus officinalis) *sur la régénération du fois de rat* 409

Maria Retezeanu — *Contribution à l'étude de l'action de L'EDTA sur la cellule végétale. Note II : L'influence d'EDTA sur le noyau* . . . 415

Marcela Gheorghiu — *Contribution à l'étude de l'accumulation des furanochromones de l'espèce* Ammi Visnaga (L) Lam. *acclimatées dans le République Socialiste de Roumanie* 425

Technique et rationalisation du travail

E. Grigoresco, Minodora Gafenco, E. Bîlbîie — *Les applications de la chromatographie dans la pratique pharmaceutique. L'identification rapide des tétracyclines et du Chloramphénicol au niveau de la table d'analyse* 431

G. Rácz, Maria St. Péter — *Valeur diagnostique du tissu épidermique dans l'identification des feuilles officinales dans la Pharmacopée roumaine (VIII-e édition)* 435

Comptes rendus

INHALT

Seite

Allgemeinreferate

S. Torjescu, Maria Marinescu, Elena Ananiu — *Die Medikamente gegen Atheromatose* 385

Originalbeiträge, Experimentaluntersuchungen

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Adrian Popovici, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, I. Tomoioagă — *Vitaminangereicherte Arzneimittelformen mit expandierten Granulatträger. V. Expandierte Granulate mit Kalzium- und Phosphormineralsalzen und Vitamina C und D_2* . . 391

I. Grecu, Elena Curea — *Spektrofotometrische Untersuchung des Co (II)-Dihydrazinphtalazinsystems* 397

S. Pop, F. Gagiu, Viorica Aruştei, M. Kory, C. Tomuş, Gh. Csavassy, Elena Bebeşel — *Die zytostatische Wirkung von 2-Alyl-Amino-4-Methyl-5-Acetylthiazol und von 2-Alylamino-4-Äthyl-5-Methylthiazol, bestimmt an der einzelligen grünen Alge* Scenedesmus acutus *(Meyen) Chod* 405

T. Maros, G. Racz, L. Seres-Sturm, E. Balint, Margareta Hints, E. Poenaru — *Wirkungen von Sulfinextrakt* (Melilotus oficinalis) *auf die Regeneration der Rattenleber* 409

Maria Retezeanu — *Zur EDTA-Wirkung auf die Planzenzelle. II. Mitteilung: EDTA-Wirkung auf den Zellkern* 415

Marcela Gheorghiu — *Zur Untersuchung der Furanochromonenspeicherung in der in der Sozialistischen Republik Rumänien akklimatisierten Spezies* Ammi Visnaga (L) Lam. 425

Tecnik und Arbeitsrationalisierung

E. Grigorescu, Minodora Gafencu, E. Bîlbîie — *Die Anwendung der Chromatographie in der pharmazeutischen Praxis. Schnellidentifizierung von Tetrazyklinen und Chloramphenikol am Analysentisch* . . . 431

G. Rácz, Maria H. Péter — *Diagnosticher Wert von Epidermisgewebe für die Identifizierung offizineller Blätter in der rumänischen Pharmakopöe (8. Ausgabe)* 435

Referate

CONTENTS

Page

General Reports

S. Torjescu, Maria Marinescu, Elena Ananiu — *Anti-Atheromatous Medication* 385

Original Contributions, Experimental Research

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, I. Tomoioagă — *Vitaminized Drugs with Expanded Granules Support. V. Expanded Granules with Mineral Salts, Calcium, Phosphorus, Vitamin C and Vitamin D_2* 391

I. Grecu, Elena Curea — *Spectrophotometric Study on the Co (II)-dihydrazinophtalazine System* 397

S. Pop, F. Gagiu, Viorica Aruştei, M. Kory, C. Tomuş, Gh. Csavassy, Elena Bebeşel — *Cytostatic Action of 2-Alyl-Amino-4-Methyl-5-Acetyl-Thiazole and of 2-Alyl-Amino-4-Ethyl-5-Methyl-Thiazole as Determined in the Monocellular Green Algae,* Scenedesmus Acutus *(Meyen) Chod* 405

I. Maros, G. Rácz, L. Seres-Sturm, E. Bálint, Margareta Hints, E. Poenaru — *Effects of* Melilotus Officinalis *Extracts on The Regeneration of the Rat Liver* 409

Maria Retezeanu — *Contributions to the Study of the Action of EDTA on the Vegetal Cells. Note II. Influence of EDTA on the Nucleus* . . 415

Marcela Gheorghiu — *Contributions to the Study of Accumulation of Furanochromones from the Species* Ammi Visnaga (L) *Acclimatized in Romania* 425

Technique and Work Rationalization

E. Grigorescu, Minodora Gafencu, E. Bîlbîie — *Applications of Chromatography in Pharmaceutical Practice. Rapid Identification of Tetracyclines and of Chloramphenicol in Current Analysis* 431

G. Rácz, Maria H. Péter. — *Diagnostic Value of Epidermal Tissue in the Identification of Officinal Leaves in Romanian Pharmacopoea (VIII-th Edition)* 435

Reviews

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Общие реферaты

С. Торжеску, Мария Маринеску, Елена Анaниу — *Противоатероматозные медикаментозные препараты* 385

Оригинальные работы, экспериментальные исследования

В. Чокэнеля, Отилия Бугнариу, Адриана Попович, Виорика Филипаш, Аурелия Руб-Сайдак, И. Томойоагэ — *Содержащие витамины растворимые гранулированные медикаментозные формы. Сообщение V. Растворимые гранули, содержащие минеральные соли кальция и фосфора, витамин C и витамин D_2* 391

И. Греку, Елена Куря — *Спектрофотометрическое исследование системы Co (II) — дигидразинфталазин* 397

С. Поп, Ф. Гаджиу, Виорика Аруштей, М. Кори, К. Томуш, Г. Човошши, Елена Бебешел — *Цитостатическое действие 2-алил-амино-4-метил-5-ацетилтиазола и 2-алил-амино-4-этил-5-метилтиазола, устанавливаемое на одноклеточных зеленых водорослях Scenedesmus Acutus (Meyen) Chod* 405

Т. Марош, Г. Рац, Л. Шереш-Штурм, Э. Балинт, Маргарета Хинтс, Э. Поенару — *Действие вытяжки донника (Melilotus Officinalis) на регенерацию печени крысы* 409

Мария Ретезяну — *К вопросу действия препарата ЕДТА на растительную клетку. Сообщение II. Влияние ЕДТА на ядро растительной клетки* . . 415

Марчела Георгиу — *К вопросу кумуляции фуранохромонов в растении вида Ammi Visnaga (L) Lam., акклиматизированного в Социалистической Республике Румынии* 425

Техника и рационализация труда

Э. Григореску, Минодора Гафенку, Э. Былбые — *Применение хроматографии в аптечной практике. Быстрая идентификация тетрациклинов и хлорамфеникола на столе для анализов* 431

Г. Рац, Мария Г. Петер — *Диагностическая ценность эпидермической ткани при идентификации официнальных листиков, фигурирующих в Румынской Фармакопее (издание VIII)* 435

Рефераты

FARMACIA 7/1968

1968 SEP 25

SUMAR

Pag.

Referate generale

S. Torjescu, Maria Marinescu, Elena Ananiu — *Medicația antiateromatoasă* 385

Lucrări originale, cercetări experimentale

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaș, Aurelia Rub-Saidac, I. Tomoioagă — *Forme medicamentoase vitaminizate avînd ca suport granule expandate, V. Granulate expandate cu săruri minerale de calciu, fosfor, vitamina C și D_2* 391

I. Grecu, Elena Curea — *Studiu spectrofotometric asupra sistemului Co(II)-dihidrazinftalazin* 397

S. Pop, F. Gagiu, Viorica Aruștei, M. Kory, C. Tomuș, Gh. Csavassy, Elena Beleșel — *Acțiunea citostatică a 2-alilamino-4-metil-5 acetiltiazol și a 2-alilamino-4-etil-5 metiltiazol, determinată pe alga verde monocelulară* Scenedesmus acutus *(Meyen) Chod* 405

T. Maroș, G. Rácz, L. Seres-Sturm, E. Bálint, Margareta Hints, E. Poenaru — *Efectele extractului de sulfină* (Melilotus officinalis) *asupra regenerării ficatului de șobolan* 409

Maria Retezeanu — *Contribuții la studiul acțiunii EDTA asupra celulei vegetale. Nota a II-a: Influența EDTA asupra nucleului* 415

Marcela Gheorghiu — *Contribuții la studiul acumulării furanocromonelor din specia* Ammi Visnaga (L) Lam., *aclimatizată în Republica Socialistă România* 425

Tehnică și raționalizarea muncii

E. Grigorescu, Minodora Gafencu, E. Bîlbîie — *Aplicațiile cromatografiei în practica farmaceutică. Identificarea rapidă a tetraciclinelor și a cloramfenicolului la nivelul mesei de analiză* 431

G. Rácz, Maria H. Péter — *Valoarea diagnostică a țesutului epidermic în identificarea frunzelor oficinale în Farmacopeea română (ediția a VIII-a)* 435

Referate

Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P. nr. 10/5685/1967

I. P. Informația — c. 5471

41 500

Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R
REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct : prof. E. CIONGA
Secretari de redacție : farm. ȘT. TĂMAȘDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI :

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof V. CIOCANELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DAIANU (Baia Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU. prof. N IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești) prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

8

AUGUST 1968

ÎN ATENȚIA AUTORILOR:

1. Articolele se trimit în dublu exemplar, scrise la mașină la două rînduri, cu viza și prin intermediul filialei sau subfilialei U.S.S.M., pe adresa: Uniunea Societăților de Științe Medicale, pentru Redacția revistelor, str. Progresului nr. 8, Sectorul VII, București.

2. Se va menționa data comunicării lucrării în ședința Secției de specialitate a U.S.S.M. Articolele vor purta în mod obligatoriu semnătura autorilor și adresa lor exactă, pentru corespondență și retribuție.

3. După titlul articolului autorii vor indica: numele exact și prenumele în întregime, titlurile universitare sau de rețea, institutul, spitalul sau unitatea unde a fost realizată lucrarea, precum și numele conducătorului instituției.

4. Articolele nu vor depăși:

a) 2 pagini dactilografiate pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note;
b) 4 pagini dactilografiate pentru probleme de tehnici și inovații;
c) 4 pagini dactilografiate pentru fapte clinice;
d) 5 pagini dactilografiate pentru probleme de organizare, schimb de experiență;
e) 8 pagini dactilografiate pentru lucrări originale, cercetări experimentale;
f) 12—14 pagini dactilografiate pentru referate generale.

5. Articolele originale vor fi însoțite de un rezumat de 10—20 rînduri dactilografiate în vederea traducerii în limbile: rusă, franceză, engleză și germană.

Rezumatul trebuie să cuprindă obligatoriu:

— ipoteza de lucru și obiectivele lucrării;
— metodele (clinice, experimentale, statistice etc.) folosite în lucrare;
— rezultatele obținute;
— concluziile autorului asupra temei prezentate în articol.

6. Materialul grafic va fi însoțit de un borderou explicativ.

7. Bibliografia citată în text se va anexa la articol și va fi redactată în modul următor: — pentru cărți (tratate, manuale) se va trece:

— numele autorului;
— inițialele prenumelui;
— titlul cărții, în limba originală, fără prescurtări;
— editura;
— localitatea;
— anul publicării.

Exemplu: Balș, M. G. — Antibioticele, Editura medicală, București, 1964.

Pentru reviste sau alte periodice se va trece:

a) numele autorilor;
b) inițialele prenumelui;
c) titlul întreg al lucrării, în limba originală, fără prescurtări;
d) titlul revistei în prescurtare internațională;
e) anul apariției;
f) numărul volumului (subliniat);
g) numerele primelor și ultimelor pagini separate printr-o liniuță.

Exemplu: Justin Besançon, L., Cornet, A., Remy, H. — Ornithose à manifestations pulmonaires et encephaliques. Sem. Hôp. Paris, 1964; *3*; 154—156.

8. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare altor reviste.

9. Articolele neacceptate pentru publicare nu se restituie autorilor.

10. Redacția va răspunde în timp util autorilor despre acceptarea, neacceptarea sau necesitatea modificării articolului.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE

str. Progresului nr. 8, Sectorul VII, București

EDITURA MEDICALĂ

E2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 8 AUGUST 1968

Acțiunea teratogenă a unor medicamente*

D. RĂDUCANU, TR. CIUCĂ

Lucrare efectuată la Policlinica M.F.A. și Maternitatea „Giulești"

În timp ce mortalitatea perinatală determinată de traumatismele obstetricale și infecții a fost considerabil ameliorată, frecvența malformațiilor congenitale nu s-a modificat, ele fiind responsabile de 10% din decesele neonatale. Frecvența malformațiilor este apreciată la 6—8%, ținînd seama de anomaliile care se manifestă în timpul copilăriei, adolescenței sau vîrstei adulte, anomalii care nu apar vizibile la naștere decît la 1—2% dintre feți. Acest fapt justifică interesul deosebit purtat studiului defectelor congenitale.

Ca factori etiologici au fost implicați cei genetici, virusurile, radiațiile și medicamentele, marea majoritate a defectelor congenitale rămînînd neexplicate.

Dezvoltarea continuă a medicamentelor deschide un cîmp larg progresului terapeutic (3) și mărește mult responsabilitatea medicului și farmacistului care le prescriu și le eliberează (8, 17). Această răspundere este și mai mare atunci cînd medicamentele sînt administrate în stadiul timpuriu al sarcinii (1, 4, 5, 8, 10, 12, 16, 17). Aproape toate medicamentele trec prin placentă, iar acțiunea lor asupra embrionului sau fătului diferă calitativ și cantitativ de efectul produs la mamă (5, 12).

Deseori cînd scriem o rețetă sau eliberăm un medicament unei femei gravide, ne întrebăm dacă este posibil ca acesta să-i producă vreo neplăcere. Aproape totdeauna, luînd medicamentul, gravida ne întreabă dacă sîntem siguri că medicamentul nu va produce vreun rău copilului dorit. La aceste întrebări răspunsul specialiștilor cei mai competenți a variat mult în ultimii 15 ani.

Pînă după anul 1950, cînd au apărut primele publicații legate de acțiunea nocivă a medicamentelor asupra produsului de concepție la om, se considera că malformațiile sînt determinate, în majoritatea cazurilor, de afecțiuni virotice, rolul malformant al medicamentelor nefiind discutat. Publicațiile în acest sens au fost izolate pînă după

* Lucrare comunicată la U.S.S.M., Societatea de farmacie, mai 1967.

anul 1960, cînd accidentele tragice date de thalidomidă au determinat numeroşi autori să facă observaţii clinice şi de laborator, să creeze variate modele experimentale la animale. Revistele de specialitate din toate ţările, simpozioane şi congrese, încep să se preocupe intens de efectele nocive ale medicamentelor asupra produsului de concepţie. S-a descris de numeroşi autori acţiunea malformantă a medicamentelor asupra feţilor animalelor de experienţă, extrapolîndu-se nejustificat această acţiune şi la om (5, 8, 9, 11, 17), iar de către alţi autori, a fost incriminată o acţiune teratogenă multor medicamente, după observarea unor cazuri izolate de malformaţii (2, 4, 9, 12, 15, 18). Această amploare a problemei s-a datorat creşterii continue a arsenalului terapeutic, în prezent circulînd pe glob aproape 700 000 de specialităţi, şi coincidenţei mai mari între administrarea unui medicament şi apariţia malformaţiilor, consumul medicamentelor fiind foarte crescut în perioada actuală; de exemplu, în Franţa se consumă zilnic 400 000 kg medicamente, iar în S.U.A., 450 000 kg medicamente tranchilizante anual (15). Peste 50% din gravide primesc medicamente în timpul primului trimestru al sarcinii (7). Avînd în vedere că 2% din feţi prezintă malformaţii vizibile la naştere, iar la vîrsta adultă acestea sînt observate la peste 7%, aceste fapte trebuiesc interpretate mai curînd ca o coincidenţă decît ca o acţiune a preparatului (3). Este adevărat însă şi faptul că nici o specialitate nu poate fi absolvită de o discretă incidenţă teratogenă, atîta timp cît cele mai multe malformaţii rămîn necunoscute.

Statistici efectuate după 1964, pe femei care au născut copii cu malformaţii, şi pe loturi martori, de mame cu copii normal conformaţi, arată că numărul copiilor cu malformaţii este egal la femeiile care au făcut variate tratamente în timpul sarcinii şi la cele care nu au primit nici un medicament. Majoritatea lucrărilor recente ajung la concluzia că medicamentele, în general, nu constituie un factor nociv important care să determine malformaţii (3, 17).

Cît priveşte experienţele pe animale, acestea ne semnalează numai care medicamente anume ar putea avea o acţiune teratogenă la om (17). Efectul lor variază considerabil cu specia şi cu rasa, în sînul aceleiaşi specii. Medicamentele care determină malformaţii la unele animale nu au aceeaşi acţiune şi la om. Astfel, cortizonul provoacă fisură palatină la şoarece şi iepure, fiind inofensiv pentru şobolan femelă: susceptibilitatea şoarecilor variază de la 4—100%, după rasă (17). Palatoschizisul nu este mai frecvent la copiii ale căror mame au primit cortizon în timpul sarcinii decît la cei ale căror mame nu au făcut nici un tratament în timpul gestaţiei (3, 17). De asemenea, diferenţa de acţiune a medicamentelor la om şi animale este considerabilă. De exemplu, la om în 24 de ore este metabolizată abia 1/16 din doza de fenilbutazonă administrată, în timp ce la animal ea dispare în cîteva ore în întregime. Rezerpina este eliminată la om în două ore după administrare, pe cînd la animal, după minimum 48 de ore (20).

MOMENTUL ÎN CARE ACŢIONEAZĂ MEDICAMENTUL

Modul de acţiune al medicamentelor în gametogeneză, asupra spermatozoizilor şi ovulelor, nu este rezolvat şi nu va fi abordat.

La femeia gravidă, în primele două săptămîni ale vieţii embrionare, există două cauze care ne fac să credem că riscul de a produce

malformaţii este mic (17). Există un spaţiu de aproximativ o săptămînă între fecundare şi implantare şi este puţin probabil ca drogurile să influenţeze embrionul înainte ca acesta să-şi stabilească legătura vasculară cu uterul. A doua cauză constă în faptul că un factor care afectează oul în acest stadiu timpuriu cauzează mai probabil moartea embrionului decît malformaţii la un făt care să supravieţuiască. Începutul perioadei teratogene poate fi socotit în practică la prima menstruaţie care lipseşte. Cît durează perioada critică? Organogeneza este completă la sfîrşitul primelor 3 luni de sarcină. După acest timp, viscerele formate îşi continuă creşterea, în luna a patra precizîndu-se şi dezvoltîndu-se funcţiile lor. După sfîrşitul lunii a patra, medicamentele administrate mamei exercită asupra fătului acţiunea lor farmacologică obişnuită şi nu mai trebuie privite ca teratogene.

Prin acţiunea lor principală, multe medicamente produc o distrucţie a celulelor. Unele distrug sau inhibează dezvoltarea celulelor neoplazice, bacteriile, ciupercile sau celulele protozoarelor, iar altele distrug în întregime organisme pluricelulare, ca insecte, artropode sau viermi. Dacă aceste substanţe sînt administrate unei femei gravide într-o formă absorbabilă, teoretic, toate pot leza celulele embrionului în intensă proliferare (17).

Medicamentele antimitotice. Celulele embrionului tînăr au structură apropiată cu a celulelor maligne. Ele sînt nediferenţiate, iar corionul are şi unele proprietăţi invazive. Medicamentele anticanceroase inhibează multiplicarea rapidei diviziuni celulare a tumorilor. Acelaşi efect toxic îl au şi asupra organelor în care diviziunea celulară normală este mai rapidă, asupra celor mai active mitoze ale celulelor umane, ca acelea ale embrionului tînăr (17).

Substanţele antimitotice, în special aminopterina, un antagonist al acidului folic, cauzează moartea sau deformarea embrionului. Administrîndu-se aminopterină la 12 gravide în luna a II-a, pentru avort terapeutic (18), s-a obţinut un avort spontan în 10 cazuri, din care în 6 nu a mai fost necesar, chiuretajul. Numai o sarcină a ajuns la termen, gravida expulzînd un anencefal. Alt autor (15), administrînd aminopterină în doză totală de 8—24 mg, în luna a II-a — a III-a, a provocat avorturi la 23 din 24 de femei. În S.U.A., aminopterina a devenit un procedeu abortiv răspîndit, fapt care a determinat ca prescrierea ei să se facă sub reguli foarte stricte (4, 17). În cazul cînd fătul supravieţuieşte, aminopterina, ca şi celelalte antimitotice produce de regulă malformaţii.

Antibioticele şi substanţele chimioterapeutice sînt destinate inhibării sau omorîrii celulelor bacteriene. Unele antibiotice sînt sigur capabile să interfereze multiplicarea normală a celulelor umane, un exemplu fiind cazurile de anemie aplastică observate în timpul tratamentului cu cloramfenicol. În unele circumstanţe este posibil să apară malformaţii prin administrarea de antibiotice animalelor însărcinate (5, 9, 12, 18). La om s-au semnalat cazuri de surditate, la copii ale căror mame au făcut tratament intens cu streptomicină în timpul sarcinii (4. 12, 13). Investigînd 165 de femei care au născut copii cu malformaţii în Maternitatea „Giuleşti", am constatat în două cazuri *talus valgus* drept şi *talus valgus* bilateral, la copiii a două mame tuberculoase, care au făcut tratament prelungit cu streptomicină în timpul primelor luni de sarcină.

Statistici recente însă (17) nu indică o frecvenţă mai mare a malformaţiilor la gravidele cărora li s-au administrat antibiotice, faţă de loturile martor. Acest fapt pledează pentru administrarea lor în timpul primelor luni de sarcină, atunci cînd sînt necesare, în funcţie de indicaţia antibiogramei (3, 17).

Tolbutamida, ca majoritatea sulfamidelor hipoglicemiante, produce malformaţii feţilor animalelor de laborator (5, 12, 16). Ea a fost suspicionată de producerea malformaţiilor la om, dar acest fapt nu a fost probat (17).

Medicamentele antifungice sînt folosite de obicei local. Administrate pe cale orală sînt absorbite în circulaţie în cantitate mică. Nu au fost descrise malformaţii congenitale, legat de administrarea lor.

Drogurile antiparazitare pot fi administrate femeilor gravide. În afară de publicarea unui singur caz, al unui copil malformat, la o gravidă care a făcut tratament cu antipaludice în prima jumătate a sarcinii (17) şi al unei gravide observate de noi, care a făcut tratament cu Flagyl în luna a doua şi a născut un copil cu hernie diafragmatică şi hipoplazie viscerală, nu reiese din literatură că aceste medicamente ar avea proprietăţi teratogene (3, 17).

Medicamentele antitiroidiene administrate în timpul sarcinii pot deprima funcţia tiroidei fetale. Acest fapt duce la o creştere a hormonului tireotrop hipofizar fetal, care are drept consecinţă formarea guşii la făt. Acest efect a fost observat după administrarea de tiouracil (4, 5, 12). Copiii afectaţi prezintă la naştere o glandă tiroidă mare, cu o funcţie tiroidiană normală sau scăzută. Acest hipotiroidism necesită de obicei un tratament temporar, iar guşa tinde să scadă spontan. Pentru aceste fapte este nejustificat să ne referim la efectele teratogene ale medicamentelor antitiroidiene (17).

Masculinizarea feţilor femeli după administrarea de *steroizi cu proprietăţi androgene* a fost observată de Wilkins (12, 16, 18). Administrarea de testosteron sau progesteron în timpul primelor luni de sarcină poate determina grade variate de masculinizare. Modificările care pot surveni sînt de obicei discrete şi reversibile.

Preparatele sintetice cu acţiune progestativă şi androgenă, ca norprogesteronul şi nortestosteronul, administrate în timpul sarcinii, pot determina severe masculinizări. Au fost publicate cazuri cu marcată hipoplazie a uterului şi vaginului, cu clitoris mult hipertrofiat. Norlutinul — [17-etinil-19-nortestosteronul] este compusul cel mai periculos. El poate antrena pînă la 18% copii malformaţi, cînd este administrat gravidei înainte de a 16-a săptămînă, în doză mai mare de 10 mg zilnic (17). Studiind 165 de malformaţi în Maternitatea „Giuleşti", am constatat un făt anencefal la o femeie căreia i s-au administrat 20 ml steranabol în prima lună de sarcină.

Chinina administrată la începutul sarcinii în cantitate mare, în scop abortiv, a fost catalogată ca substanţă teratogenă, după ce s-a descris un caz de surditate la făt. S-a mai atribuit un rol malformant barbituricelor, digitalei, medicamentelor anticoagulante, cafeinei, nicotinei, salicilatului, glucocorticoizilor etc. Investigaţiile recente le-au negat acest rol.

Mecozinul este un antihistaminic care a fost folosit în disgravidii. Un raport făcut în Anglia, în 1962, descrie 10 copii malformaţi la femei cărora li s-a administrat medicamentul. Publicaţiile mai recente însă

(1964—1965) n-au pus în evidență nici un efect teratogen al medicamentului (17).

Thalidomida, medicament larg utilizat în anii 1960—1962 ca antiemetic și hipnotic, este un agent teratogen deosebit de activ pentru embrionul uman. În cîțiva ani de administrare, numărul cazurilor de copii malformați s-a ridicat la peste 5 000 în Republica Federală a Germaniei și la aproape 2 000 în Anglia. Studiile publicate arată că la copiii femeilor cărora li s-a administrat medicamentul malformațiile variază între 5 și 20%. Frecvența cea mai mare a anomaliilor se produce între a 37-a și a 50-a zi de la ultima menstruație. Doza minimă nu este cunoscută, dar 10 mg Thalidomidă sînt suficiente pentru a exercita o acțiune teratogenă (3, 17). Chiar o singură priză în perioada critică este activă. Embriopatia cea mai caracteristică este focomelia, malformația afectînd mai ales membrele superioare. Mecanismul de acțiune al Thalidomidei nu a fost elucidat. S-a emis ipoteza unei tulburări în metabolismul vitaminelor B (15).

Experimental, Thalidomida a fost capabilă să determine malformații numai la o anumită rasă de iepuri neozeelandezi, în timp ce în cazul altor rase de iepuri și șobolani nu s-au semnalat decît un număr mărit de avorturi spontane.

Faptul că nici experimentările pe animale, nici probele de laborator nu au demonstrat toxicitatea Thalidomidei arată că există un risc la alegerea medicamentelor și a preparatelor biologice noi. Chiar retrospectiv, Thalidomida se dovedește în laborator un medicament sigur (17).

Fiecare medic și farmacist trebuie să observe efectele teratogene la toate gravidele cărora li se administrează medicamente noi. Rezultatele experimentărilor pe animale și în laborator nu sînt esențiale pentru dezvoltarea ipotezelor, acestea putînd fi foarte bune și totuși medicamentul să producă malformații la om. Pentru aceasta trebuie să ne conducem, la recomandarea medicamentului, în ultima analiză, după marele experiment uman.

CONCLUZII

O mare răspundere revine fiecărui medic și farmacist, cînd recomandă sau eliberează medicamente gravidelor în primele 12 săptămîni ale sarcinii.

Întrebărilor legate de posibilele proprietăți teratogene ale medicamentelor la om li se poate răspunde negativ, și anume că ele nu sînt periculoase, cu excepția medicamentelor citostatice, unii hormoni steroizi de sinteză și Thalidomida.

Din timp în timp apar publicații legate de coincidența posibilă între un medicament si o malformație congenitală. Aceste raporturi pot avea o valoare științifică, adesea însă dau naștere unei îngrijorări nefolositoare medicului și farmacistului.

Pentru produsul de concepție, de cele mai multe ori, este mai periculoasă boala netratată a gravidei decît administrarea medicamentelor și ameliorarea simptomelor.

Un risc trebuie asumat la prescrierea medicamentelor și a produselor biologice noi, pînă se va face cercetarea farmacologică și terapeutică la om. Lipsa toxicității medicamentelor la animale și în laborator nu dă siguranța nenocivității la om.

BIBLIOGRAFIE

1. ARGINTEANU A., PUGCEV C. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 4, p. 193.
2. BAIRD D. — *J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1959, vol. 66, p. 243.
3. BARBER G. — *Practitioner*, 1965, vol. 194, nr. 1 159, p. 111.
4. CHASSAGNE P. — *Presse méd.*, 1962, nr. 21, p. 1 075.
5. COJA N., DRAGOTESCU C. — *Produse farmaceutice*, 1964, nr. 2, p. 75.
6. DUMONT M. — *Rev. franç. Gynéc. Obstét.*, 1964, nr. 5, p. 319.
7. ERNEST S. — *Obst. Ginec. (Buc.)*, 1959, nr. 1, p. 107.
8. GONŢEA I. — *Obst. Ginec. (Buc).*, 1964 nr. 3, p. 201.
9. GIRAUD A. — *Path. Biol.*, 1962, nr. 1—2, p. 119
10. IONESCU STOIAN P. — Comunicare la Conferinţa naţională, de farmacie, noiembrie 1963.
11. KISS M., KISS B. — *Obst. Ginec. (Buc.)*, 1960, nr. 5, p. 455.
12. MARCU C., TEITEL A. — *Viaţa med. (Buc.), 1964, nr. 19, p. 1 307.*
13. MELIN G. — *Amer. J. Obst. Gynec., 1964, vol. 90, nr. 7/II, p. 1 168.*
14. PATTER L. E. — *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1964, vol. 90, nr. 7/II, p. 985.
15. REGINSTER L. — *Rev. méd. (Liège)*, 1966, vol. 21, nr. 18, p. 441.
16. SÎRBU P. — *Viaţa med. (Buc.)*, 1962, nr. 24, p. 1 519.
17. SMITHELLS W. R. — *Practitioner*, 1965, vol. 194, nr. 1 159, p. 104.
18. THCHMANN D. H. — *Presse méd.*, 1963, nr. 14, p. 737.
19. VELVOCICI D. — *Viaţa med., (Buc.)*, 1964, nr. 10, p. 659.
20. VOICULESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 3, p. 161.

Articol intrat în redacţie la 3.VII.1967.

Indicele de clasificare: 616—007—053. 1—02 : 615

26—28 IX 1968	KECSKEMET (R.P.U.) CONFERINŢA DE TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ Informaţii: Hungarian Pharmaceutical Association Budapest IX., Högyes Endre Utca, 7

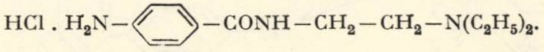
FARMACIA
vol. XVI, nr. 8, anul 1968

Contribuţii la studiul tiazolilor (XIX *). Sintezele unor analogi ai procainamidei conţinînd şi un nucleu tiazolic

AL. SILBERG, MARGARETA RUSE, Z. FRENKEL

Lucrare efectuată în laboratorul de chimie organică, Universitatea „Babeş-Bolyai", Cluj

Procainamida este unul dintre medicamentele cele mai active în tratamentul aritmiilor cardiace, concomitent avînd şi proprietăţi local-anestezice (1):



Pe de altă parte, se ştie că prin introducerea unui nucleu tiazolic în molecula unui medicament, în multe cazuri se accentuează efectul terapeutic al acestuia. Plecînd de la aceste considerente şi continuînd cercetările asupra substanţelor cu acţiune antiaritmică (5), s-a sintetizat un nou derivat al procainamidei, în care între nucleul aromatic şi catena laterală s-a intercalat un nucleu tiazolic.

Ca punct de plecare pentru această sinteză s-a utilizat acidul 2-(p-nitrofenil)-4-carboxitiazolic (II) (2), care a fost transformat în clorură de acid (III) şi condensat cu N, N-dietil-etilendiamină (IX).

La rîndul său, N, N-dietil- etilendiamina (IX) a fost obţinută pri mai multe etape, pornind iniţial de la anhidrida ftalică (IV) şi etanolamină (V); oxietil-ftalimida (VI) obţinută intermediar se substituie cu iod, iar iodetilftalimida (VII) se condensează cu dietilamină. Prin hidroliza acidă a produsului de condensare VIII se obţine N, N-dietil-etilendiamina cu proprietăţi identice cu cele descrise în literatură (3).

N, N-dietil-amino-etilamida acidului 2-(p-nitrofenil)-4-carboxitiazolic (X) se reduce catalitic la amină XI. Final, atît baza liberă XI, cît şi amida X se transformă în clorhidraţii XII şi XIII, uşor solubili în apă.

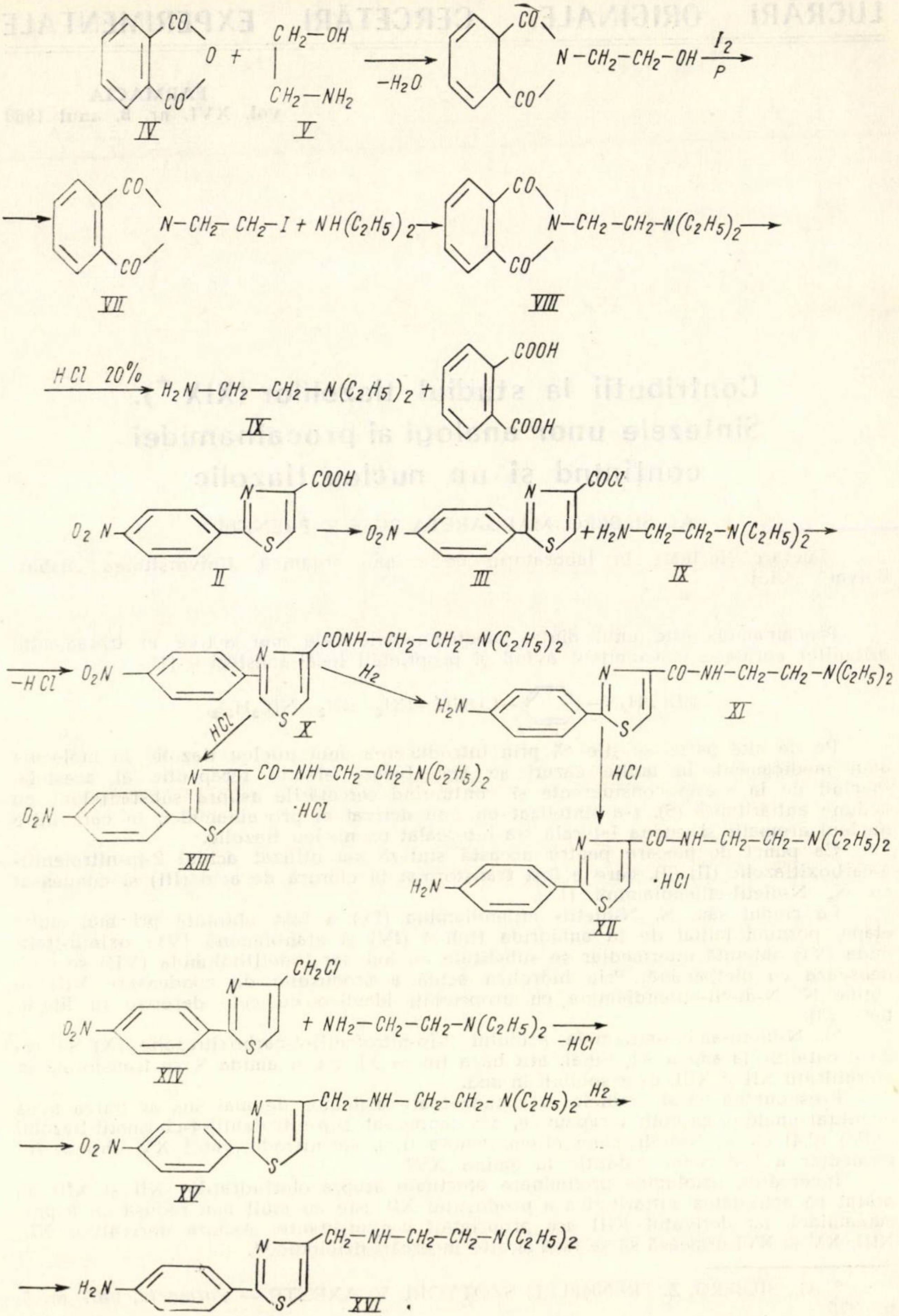
Presupunînd că şi aminele corespunzătoare amidelor de mai sus ar putea avea eventual unele proprietăţi terapeutice, am condensat 2-(p-nitrofenil)-4-clormetil-tiazolul (XIV) (2,4) cu N, N-dietil-aminoetilendiamina (IX), iar nitroderivatul XV obţinut intermediar a fost redus catalitic la amina XVI.

Încercările fiziologice preliminare efectuate asupra clorhidraţilor XII şi XIII au arătat că activitatea antiaritmică a produsului XII este cu mult mai redusă ca a procainamidei, iar derivatul XIII are proprietăţi convulsivante. Asupra derivaţilor XII, XIII, XV şi XVI urmează să se facă şi alte încercări fiziologice [1].

---

* AL. SILBERG, Z. FRENKEL, L. SZOTYORI, V. AXENTE — *Farmacia*, 1967, nr. 5, p. 275.

[1] Aducem mulţumiri colectivului condus de conf. dr. B. Cuparenco de la Catedra de farmacologie I.M.F. Cluj pentru efectuarea probelor fiziologice de mai sus.


IV
V
$-H_2O$
I_2
P
VII
VIII
HCl 20%
$H_2N-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$
IX
COOH
II
III
X
XI
XII
XIII
XIV
XV
XVI
$-HCl$
H_2
HCl

PARTEA EXPERIMENTALĂ

N,N-dietil-amino-etilamida acidului 2-(p-nitrofenil)-4-carboxitiazolic (X): 3,20 g 2-(p-nitrofenil)-4-carbaxitiazol (II) și 20 ml tionilclorid se fierb pe baia de apă 1 oră și soluția obținută se concentrează la vid. Se obține un reziduu de culoare crem — clorura de acid brută (III).

La un amestec de 0,4 NaOH, 2,5 ml H_2O și 1,16 g N,N-dietil-etilendiamina (IX) răcit la 5° se adaugă sub agitare 2,3 g clorură de acid brută (III), solvită în benzen. Temperatura se menține între 5 și 10° în timpul adăugării, amestecul se mai agită încă 30 de minute la temperatura ambiantă și ulterior se filtrtază. Filtratul se acidulează cu HCl 1/1 și stratul benzenic se decantează. Reziduul uleios se reia cu puțină apă și se alcalinizează cu NaOH 40%. Din soluție prin răcire în cîteva ore se separă un produs cristalin care se filtrează și se recristalizează din etanol apos P.t. = 78°; randament = 50%.

Prin barbotare de HCl gazos în soluția benzenică a amidei X depune clorhidratul alb cristalin (XIII) ușor solubil în apă. P.t. = 210°.

Analiză elementară: $C_{16}H_{20}N_4O_3S$ (351).
N% calculat = 15,95;
N% găsit = 15,85.

N,N-dietil-amino-etilamida acidului 2-(p-aminofenil)-4-carboxitiazolic (XI).

1 g X solvit în 40 ml etanol 96% se reduce cu Ni Raney la temperatura ambiantă în aproximativ 1 oră, consumînd 230 ml H_2 (calculat 220 ml).

Ulterior, soluția etanolică se filtrează și se concentrează la vid. Reziduul cristalin se recristalizează din etanol apos P.t. = 156°. Randament = aproximativ 50%.

Clorhidratul obținut, ca și în cazul precedent, este un produs cristalin alb, foarte ușor solubil în apă.

Analiza elementară: $C_{16}H_{22}N_4OS$ (318)
N% calculat = 17,61;
N% găsit = 17,45.

2-(p-nitrofenil) 4/N (diotil-amino-etil) aminometil/-tiazol (XV).

1,5 g 2-(p-nitrofenil)-4-clormetil-tiazol (XIV), 2,4 g N,N-dietil-etilendiamină și 5 ml etanol absolut se lasă 48 de ore în repaus la temperatura ambiantă, după care amestecul se fierbe pe baie de apă 2,5 ore, cînd totul trece în soluție. Soluția se concentrează la vid, reziduul rămas se reia cu 6—7 ml apă caldă și după răcire, soluția apoasă se alcalinizează cu NaOH 2 n, cînd depune un precipitat uleios care prin ședere se solidifică. Prin recristalizare din mult etanol se obține un precipitat galben cristalin. P.t. = 144—145°.

Analiza elementară: $C_{16}H_{22}O_2N_4S$ (334)
N% calculat = 16,76;
N% găsit = 16,40.

2-(p-aminofenil)4-/N(dietilaminoetil)aminometil/tiazol(XVI)

0,45 g XV suspendat în 50 ml etanol se reduce ca în cazul precedent. Soluția etanolică fluorescentă se concentrează la vid. Reziduul uleios se solvă din nou în etanol, se tratează cu cărbune animal și se filtrează. Produsul uleios rămas prin evaporarea prin ședere a etanolului se recristalizează dintr-o mică cantitate de amestec de metanol și eter etilic. Rezultă un precipitat cristalin galben care dă intens cu soluție de furfurol reacția caracteristică a aminelor aromatice. P.t. = 94—95°, cu descompunere. Cristalizează cu o moleculă de CH_3OH.

Analiza elementară: $C_{16}H_{24}N_4S+CH_3=OH$ (336)
N% calculat = 16,66;
N% găsit = 16,50.

BIBLIOGRAFIE

1. CIORĂNESCU E. — Medicamente de sinteză, Ed. tehnică, București, 1966, p. 328.
2. SILBERG A., FRENKEL Z., CORMOS L. — Studia Univ. Babeș-Bolyai, *Chemia*, 1963, nr. 1, p. 273.
3. HOUBEN-WEYL — Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1957, p. 563.

4. FRIEDEMAN B. S., SPARKS H., ADAMS B. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1937, vol. 59, p. 2 262.
5. SILBERG A., POP S., SIMITI I., PROINOV I., IVANOF A. —*Stud. Cercet. Med. (Cluj)*, 1959, vol. 2, p. 241.

Articol intrat în redacţie la 23.X.1967

Indicele de clasificare : 615.781.6

RÉSUMÉ

A. Silberg, Margareta Ruse, Z. Frenkel — CONTRIBUTION À L'ETUDE DES THIAZOLS (XIX). SYNTHÉSES DE QUELQUES ANALOGUES DE LA PROCAÏNAMIDE CONTENANT AUSSI UN NOYAU THIAZOLIQUE

Dans ce travail, par condensation du chlorure de l'acide 2(p-nitrophényl)-4-carboxythiazolique avec la N,N-diéthyleéthlènediamine suivie par réduction catalytique, on a synthétisé la N,N,-diéthylamino-éthylamide de l'acide 2(p-aminophényle)-4-carboxythiazolique. Ce produit est un analogue de la procaïnamide qui contient aussi un noyau thiazolique. De façon similaire a été synthétisée aussi l'amine qui corespond a l'amide de ci-dessus. Quelques unes des substances obtenues pourraient avoir aussi un intérêt thérapeutique.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Silber, Margareta Ruse, Z. Frenkel — ZUR ERFORSCHUNG DER THIAZOLE (XIX). HERSTELLUNG VON PROKAINAMIDANALOGEN MIT EINEM THIAZOLKERN IN IHRER ZUSAMMENSETZUNG

Durch Kondensation des Chlorids der 2-(p-Nitrophenyl) 4 Karboxythiazolsäure mit N,N-Diäthyl-Äthylendiamin, gefolgt von katalytischer Reduktion, erhielten Verff. das N,N-Diäthylamino-Äthylamid der 2(p-Aminophenyl) 4-Karboxy-Thiazolsäure. Dieses ist ein Analogon des Prokainamids, das auch einen Thiazolkern enthält. Auf ähnliche Weise wurde auch das dem obenerwähnten Amid entsprechende Amin synthetisiert. Einige der erhaltenen Stoffe könnten auch von therapeutischem Interesse sein.

SUMMARY

A. Silberg, Margareta Ruse, Z. Frenkel — CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF TIAZOLES (XIX). SYNTHESIS OF ANALOGS OF PROCAINAMIDE, CONTAINING A THIAZOLE NUCLEUS

During condensations of 2(p-nitrophenyl)4 carboxythiazole acid chlorid with N,N -diethyl-ethylendiamide, followed by catalytic reduction, the authors synthetized the N,N-diethyl-amino-ethylamide of 2(p-aminophenyl) 4 carboxy-thiazole acid. This is an analog of procainamide containing a thiazole nucleus. In a similar way was also synthesized the amine corresponding to the above mentioned amide Some of the substances obtained could be of therapeutic interest.

РЕЗЮМЕ

А. Зильберг, Маргарета Русе, З. Френкель — К ВОПРОСУ ИССЛЕДОВАНИЯ ТИАЗОЛОВ (XIX). СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АНАЛОГОВ ПРОКАИНАМИДА, СОДЕРЖАЩИХ ТАКЖЕ И ТИАЗОЛОВОЕ ЯДРО

При работах с использованием хлористой соли 2/ p — нитрофенил/ 4-карбоксилтиазоловой кислоты, конденсированной с N, N - диетил-этилендиамином с последующим каталитическим восстановлением, авторы синтезировали N,N -диетиламиноэтиламид 2/р-аминофенил/ 4-карбокситиазоловой кислоты, который является аналогом прокаиномида и содержит также и тиазоловое ядро. Этим же путем был синтезирован амин, соответствующий вышеупомянутому амиду. Некоторые из этих, полученных ими веществ могут представлять интерес с терапевтической точки зрения.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 8, anul 1968

Metode noi în farmacognozie. Metoda cromatografică instrument pentru determinarea identităţii şi structurii substanţelor în chimia vegetală. Cercetarea substanţelor flavonice

E. GRIGORESCU, M. LAZĂR, MINODORA GAFENCU, G. GAIŢĂ, studenţi: CONSTANŢA ROGOJINĂ, MEMET MEDIA, ELENA JIDUC, MARIANA GEORGESCU, PIERINA TEODORU, DOINA GHEŢA

Lucrare efectuată în laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, Iaşi

Pentru chimia vegetală, anii după cel de al doilea război mondial au însemnat o perioadă de dezvoltare de nebănuit, prin relevarea unor aspecte cu totul inabordabile în trecut. Descoperirea lui Martin şi Singe (citaţi de 1) (1944), care a adus autorilor premiul Nobel, a pus la dispoziţia fitochimiei o metodă de cercetare şi analiză cu multiple posibilităţi.

Avînd originea în celebra metodă a lui Tswet (2) (1907), cromatografia pe hîrtie reprezintă, la ora actuală, o metodă universală, folosită în toate laboratoarele de chimie din lume. Mai nouă, cromatografia în strat subţire va lua poate, într-un viitor nu prea îndepărtat, datorită avantajelor sale, locul cromatografiei pe hîrtie.

O deosebită importanţă au avut pentru dezvoltarea şi răspîndirea cromatografiei pe hîrtie şi în strat subţire lucrările lui Block (3) (1952), Liskens (4) (1955), M. Lederer (5) (1957), Hais şi Macek (6) (1958), E. Lederer (7) (1959), Stahl (8) (1962), M. Lederer (9) (1962), Radenrath (10) (1962),Marini—Betolo (11) (1963), Bobbit (12) (1963), Dorfner (13) (1963), Cramer (14) (1964), Neher (15) (1964), Smoczkiewiczowa (16) (1965).

Calitatea cea mare a metodelor cromatografice constă, în primul rînd, în faptul că pot conduce la separarea uşoară şi certă, în componentele constitutive, a unor amestecuri care, prin metodele chimice clasice, erau imposibil de separat.

Ca în orice domeniu de activitate, dezvoltarea metodelor cromatografice, pe hîrtie şi în strat subţire, s-a făcut în trepte, pe măsura extinderii posibilităţilor de acoperire a acestor metode, ca urmare a perfecţionării procedeelor şi aparaturii.

Astfel, la început, a fost introdus termenul de Rf *(Repartition factor)*, ca o constantă ce poate caracteriza un anumit corp. Diversifica-

rea variantelor de procedură au condus însă la observarea existenței unei largi variabilități a constantei Rf, în funcție a o serie de condiții.

Ca urmare a acestei situații, s-a trecut la utilizarea substanțelor etalon, ca martor cert al identității substanței vizate. Și de astă dată însă, lărgirea aproape fără limite a domeniului de aplicabilitate al cromatografiei de repartiție a dus la descoperirea unor situații în care, datorită aglomerării unui mare număr de substanțe pe un spațiu de migrare cromatografică restrîns, două sau mai multe substanțe pot prezenta Rf identice sau foarte apropiate, în acest caz, nici substanțele etalon nu mai sînt eficace. Ca atare, în astfel de cazuri se compară substanța de identificat cu etalonul în mai multe sisteme de solvenți, în fiecare din acestea Rf celor două substanțe trebuind să fie identice.

Un pas înainte l-a constituit trecerea la cromatografia preparativă, pe hîrtie sau în strat subțire, care permite izolarea unei cantități foarte mici de substanță, în stare pură, dar îndestulătoare pentru efectuarea unor reacții chimice sau determinări fizico-chimice care să certifice identitatea substanței de analizat.

Examene sistematice privind comportarea cromatografică a unor clase de compuși naturali sau sintetici, grupuri de izomeri, serii omologe etc. au permis să se tragă concluzii cu caracter de lege și care înlesnesc, în afara identificării unor substanțe, să se obțină și date prețioase în legătură cu structura lor.

În cele ce urmează vom înfățișa cîteva date din experiența noastră privind încercările de a determina identitatea și structura unor substanțe decelate în produsele vegetale, toate acestea din punctul de vedere al procedeelor utilizate de noi.

Metodologia stabilită am utilizat-o îndeosebi la studierea substanțelor flavonice.

Într-o lucrare anterioară am pus la punct un procedeu de identifiecare a flavonelor cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie, în sistem circular. Dacă se lucrează în anumite condiții, în sensul ca distanța de migrare să nu treacă de 15 cm, iar hîrtia folosită să fie de mare porozitate, în sistemul de solvenți metanol-acid acetic-apă (4 : 0,25 : 6) se reușește ca flavonozidele să fie grupate într-un singur spot sau în spoturi extrem de apropiate. Agliconii flavonici rămîn în preajma punctului de start.

Noi am folosit acest procedeu în scopuri preparative. Soluția de analizat, un extract alcoolic de plantă, se aplică sub forma unui spot circular, reușind să aducem pe hîrtie Whatman nr. 4 sau Schleicher și Schüll 2040 a, aproximativ 1 ml soluție. În urma eluării, se obțin cromatograme care în lumină Wood prezintă o imagine cu cercuri concentrice, cele de culoare brună reprezentînd flavonozidele, iar cele de culoare galbenă agliconii (fig. 1).

Decupînd spoturile circulare de culoare brună, se scot din cromatogramă numai flavonozidele genuine existente în plantă. În felul acesta se debarasează de alte substanțe care sînt extrase concomitent din materialul vegetal și cu care interferează în proprietăți.

Spotul decupat se taie în fragmente mici și apoi, cu ajutorul unui aparat de pulverizare de tip „Mixer", se supune pulverizării. Se obține în felul acesta o pulbere de celuloză din care apoi, cu ajutorul unui solvent adecvat, se extrage complexul flavonozidic.

Extractul purificat se recromatografiază pe o fișie de hîrtie cromatografică de același tip, ca la cromatograma circulară, aplicînd soluția sub formă de spoturi liniare.

Developînd ascendent, în sistemul de solvenți imaginat de Forestal pentru glicozide, se obțin imagini cromatografice ca cele din fig. 2

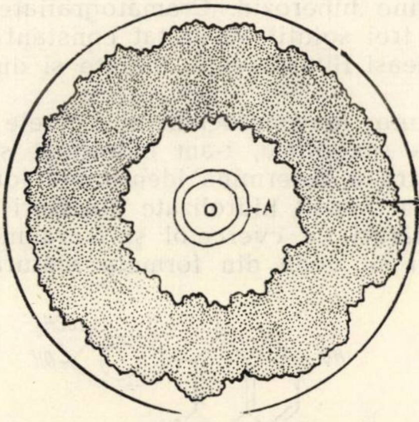


Fig. 1. — Cromatogramă circulară preparativă.
AG — agliconi; F — flavonozide.

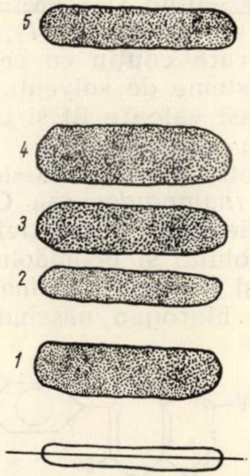


Fig. 2. — Cromatogramă preparativă ascendentă.

Spoturile se prezintă pe cromatogramă sub formă de benzi, mai mult sau mai puțin late, după concentrația substanței respective.

În felul acesta se obține o nouă cromatogramă preparativă, însă sub formă de benzi.

După revelarea și conturarea spoturilor cu ajutorul unui creion, se decupează, se mărunțește și se pulverizează ca și în cazul precedent.

După extracția cu un solvent adecvat, se obțin tot atîtea soluții cîte spoturi sînt pe cromatogramă. Aceste soluții se aduc apoi, în ordinea valorii Rf, pe o bandă de hîrtie cromatografică cu mare putere de separare (Whatman nr. 1 sau nr. 2, Schleicher și Schüll 2 043 b, MN sau 263), alături de extractul inițial și extractul purificat.

După developare, se obțin imagini ca cele din fig. 3 și care prezintă o mare putere de rezoluție pentru soluția cercetată.

Imaginile din fig. 1, 2 și 3 se referă la conținutul flavonozidic din fructele de *Hippophae rhamnoides L.* Noi am denumit procedeul descris descompunerea cromatogramei inițiale și prin developarea în trei sisteme de solvenți diferite am pus în evidență, cu certitudine, prezența în aceste fructe a cinci substanțe flavonozidice (17).

De menționat că același procedeu poate fi aplicat și pentru alte clase de compuși chimici.

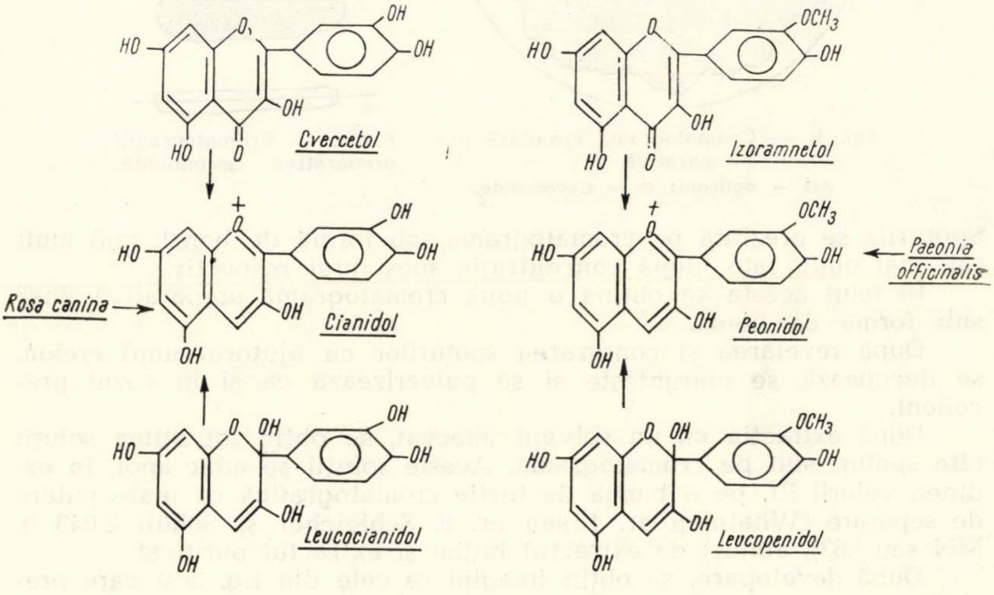
După determinarea numărului de indivizi chimici, operația imediat următoare este de a stabili identitatea fiecărui component. Pentru aceasta se folosesc substanțe etalon, care, cromatografiate alături de cele supuse studiului, trebuie ca, în mai multe sisteme de solvenți și la revelarea cu mai mulți reactivi, să prezinte același mod de comportare.

Nu totdeauna am avut însă la îndemînă substanțe etalon. În cazul acesta am utilizat extracte purificate, după același procedeu, din plante al căror conținut este cunoscut cu precizie.

Pentru identificarea rutozidului din florile de *Cornus mas* am avut la dispoziție rutozid pur, însă pe cromatograme mai apare un spot care ne-a sugerat identitatea cu hiperozidul.

Neposedînd și această substanță, în stare pură, am recurs la extractele din florile de *Hyparicum perferatum* și frunzele de *Betula verucosa*, care conțin cu certitudine hiperozid. Cromatografiate în mai multe sisteme de solvenți, cele trei soluții au arătat constant un spot cu aceeași valoare Rf și cu aceeași fluorescență, înainte și după stropirea cu reactivi (18).

Pentru a stabili existența unor leucoantociani în fructele de *Hippophae rhamnoides* sau *Cornus sanguinea*, i-am hidrolizat și oxidat la antocianidolii respectivi. Pentru a determina identitatea lor cu cea a cianidolului și peonidolului, am folosit hidrolizate din flori de *Rosa canina* și *Paeonia officinalis*, alături de cvercetol și izoramnetol, reduse cu hidrogen născînd, cum se vede din formula alăturată (19).



Interrelațiile rezultate din formula de mai sus, corelate cu suprapunerea valorilor Rf, atestă identitatea substanțelor.

Cînd pe cromatograme apare un număr mai mare de flavonozide, se poate pune întrebarea dacă acestea reprezintă glicozidele aceluiași aglicon sau derivă de la mai mulți agliconi.

Pentru a elucida această întrebare, se hidrolizează extractul inițial de plantă, ca și extractul purificat cromatografic și se recromatografiază în sisteme potrivite pentru separarea agliconilor. În acest mod, am stabilit numărul de agliconi flavonici corespunzători flavonozidelor din fructele de *Polygonatum officinale*, din partea aeriană a plantei *Hybiscus trionum* (20), din frunzele și fructele de *Hippophae rhamnoides* și din plantulele de *Rumex alpinus* (21).

Dar, dacă pentru un număr mare de flavonozide există mai mulţi agliconi, se poate pune şi altă întrebare. Considerînd poziţia pe cromatogramă va trebui să stabilim căruia dintre agliconi îi corespunde fiecare flavonozid.

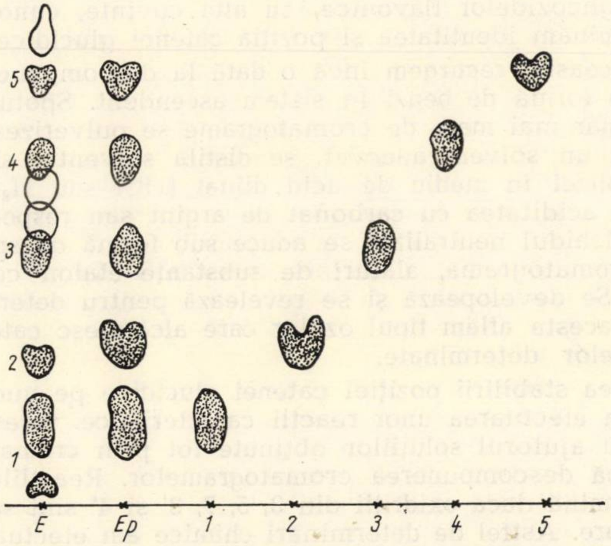


Fig. 3. — Cromatogramă descompusă.
E — extract brut; Ep — extract purificat; 1—5 — spoturi de flavonozide.

Pentru aceasta, după identificarea agliconilor, se descompune cromatograma pentru separarea glicozidelor, se extrage cu solvenţi fiecare flavonozid în parte şi toate soluţiile se supun hidrolizei acide.

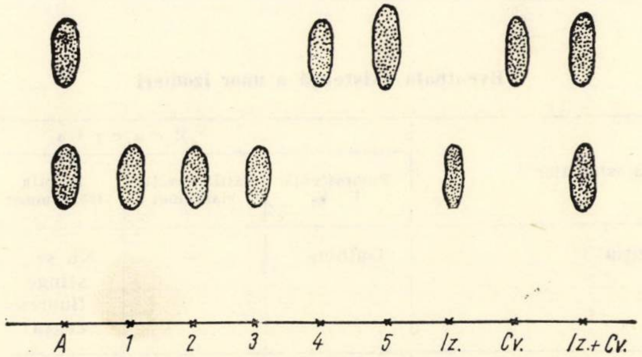


Fig. 4. — Repartizarea agliconilor
A — agliconi; Cv — cvercetol; Ir — izoramnetol ; 1—5 = sporturi de flavonozide hidrolizate.

Vom obţine de data aceasta soluţii de agliconi pentru fiecare din flavonozidele separate. Recromatografiindu-le alături de amestecul de agliconi şi substanţe etalon, determinăm apartenenţa fiecăruia dintre ei.

În fig. 4 este redat modul cum am stabilit repartiţia cvercetolului şi izoramnetolului pe glicozidele flavonice din aceleaşi fructe de *Hip-*

pophae rhamnoides, precum şi din cele extrase din partea aeriană a plantei *Hybiscus trionum* sau pentru florile de *Cornus sanguinea* şi *Sambucus ebulus* (22).

După ce a fost clarificat şi acest aspect, mai rămîne încă de stabilit natura glicozidelor flavonice, cu alte cuvinte, cunoscînd agliconul să determinăm identitatea şi poziţia catenei glucidice.

Pentru aceasta, recurgem încă o dată la descompunerea cromatogramelor sub formă de benzi în sistem ascendent. Spoturile recoltate de la un număr mai mare de cromatograme se pulverizează la Mixer, se extrag cu un solvent adecvat, se distilă solventul şi reziduul se supune hidrolizei în mediu de acid diluat (HCl sau H_2SO_4 5%). Se neutralizează aciditatea cu carbonat de argint sau respectiv carbonat de bariu şi lichidul neutralizat se aduce sub formă de spoturi punctiforme, pe cromatogramă, alături de substanţe etalon constituite din diferite oze. Se developează şi se revelează pentru determinarea ozelor. În felul acesta aflăm tipul ozelor care alcătuiesc catena glucidică a flavonozidelor determinate.

În vederea stabilirii poziţiei catenei glucidice pe nucleul flavonic se recurge la efectuarea unor reacţii caracteristice. Aceste reacţii se efectuează cu ajutorul soluţiilor obţinute tot prin cromatograme preparative, după descompunerea cromatogramelor. Reacţiile la care ne referim determină dacă oxidrilii din 3, 5, 7, 3' şi 4' sînt sau nu blocaţi prin glicozidare. Astfel de determinări chimice am efectuat pentru stabilirea naturii şi locului catenei glucidice în cazul flavonozidelor izolate din seminţele de *Citrullus vulgaris* sau din frunzele de *Polygonatum officinale* (23). Existenţa şi poziţia oxidrililor liberi se determină cu ajutorul reacţiilor specifice, direct pe cromatogramă sau în soluţiile obţinute după extracţia unui număr mai mare de spoturi. Aceste reacţii sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Eventuala existenţă a unor izomeri

Poziţia oxidrililor	Reacţia			
	Fluorescenţă U. V.	NaOH Reacţia cianidinei	Reacţia Hörhammer	Reducere antociani + $FeCl_3$
OH prezent poziţia 3	Galben	—	Nu se stinge fluorescenţa	—
OH absent poziţia 3	Bun	—	—	—
OH poziţia 5	—	—	Se stinge fluorescenţa	—
OH poziţia 3'	—	Galbenă	—	—
OH poziţia 4'	—	Galbenă	—	—
Funcţie o-difenolică la 3', 4'	—	Galbenă	—	Albastru

Pentru oricare însă din substanţele determinate se mai cere, pentru exigenţă, şi un surplus de examene, care să certifice definitiv identitatea stabilită.

În acest scop, în afara cromatografierii corpilor identificaţi, în cel puţin 3 sisteme de solvenţi diferite, am apelat adesea şi la cromatografia pe hîrtie bidimensională.

Ca un ultim examen, am efectuat cromatograme preparative în număr mai mare şi soluţiilor obţinute li s-au determinat maximele de absorbţie în U.V., comparativ cu cele ale substanţelor etalon.

Pentru determinarea punctelor de topire şi a procentelor de carbon şi hidrogen, prin microcombustie, este nevoie de o cantitate mai mare de substanţă, ceea ce necesită neapărat extragerea şi purificarea substanţelor urmărite.

În concluzie, cromatografia pe hîrtie constituie un instrument foarte valoros, de mare eficacitate, în determinarea identităţii şi structurii substanţelor componente ale plantelor, ceea ce pentru chimia vegetală reprezintă cel mai preţios auxiliar descoperit în ultimii 25 de ani.

BIBLIOGRAFIE

1. CONSDEN R., GORDON A. H., MARTIN A. J. P. — *Biochem.* J. 1944, vol. 38 p. 224.
2. TSWET M. — *Ber. dtsch, botan, Ges.*, 1906 vol. 24, p. 316, 384.
3. BLOCK R. J., LE STRANGE R., ZWEIG G. — Paper Chromatography, Academic Press, New York, 1952.
4. LISKENS H. F. — Papier Chromatography in der Botanik, Ed. Springer, Berlin, 1955.
5. LEDERER M. — Chromatography, Ed. Elsevier, Amsterdam, 1957.
6. HAIS I. M., MACEK K. — Handbuch der Papierchromatographie, Ed. K. Fischer, Jena, 1958.
7. LEDERER E. — Chromatographie en chimie organique et biologie, Ed. Masson, Paris, 1959.
8. STAHL E. — Dünnschichtchromatographie, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.
9. LEDERER M. — Progress in Chromatography, Amsterdam — New York, 1962.
10. RADENRAIH K. — Dünnschichtchromatographie, Ed. Chemie, Weinheim, 1962.
11. MARINI-BETOLO G.B. — Thin-Layer Chromatography, Amsterdam — Londra — New York, 1963.
12. BOBBIT J.M. —Thin-Layer Chromatography, Reinhold Publishing Co., New York, 1963.
13. DORFNER K. — Ionenaustausch Chromatographie. Ed. Akademic, Berlin, 1963.
14. CRAMER F. — Papierchromatographie, Ed. Chemie, Weinheim, 1964.
15. NEHER R. — Steroid Chromatography, Ed. Elsevier, Amsterdam, 1964.
16. SMOCZKIEWICZOWA A. — Metody Chromatographiczne w badanie lekow, Varşovia, 1965.
17. GRIGORESCU E., CONTZ O. — Pharmazie, 1966, vol. 21, p. 116.
18. MEDIA MEMET — Studiul flavonoidelor din florile speciei *Cornus mas. L.*, lucrare de diplomă, Iaşi, 1966.
19. ROGOJINĂ CONSTANŢA — Studiul leucoantocianilor din fructele de *Hippophae rhamnoides L.*, lucrare de diplomă, Iaşi, 1966.
20. GRIGORESCU E., LAZĂR M. — *Rev. med. (Iaşi)*, 1966, vol. 12, p. 419.
21. GEORGESCU MARIANA — Contribuţii la studiul antroderivaţilor, lucrare de diplomă, Iaşi, 1967.
22. TEODORU-CIOROIU PIERINA — Studiul flavonoidelor din planta *Hippophae rhamnoides L.*, lucrare de diplomă, Iaşi, 1967.
23. JIDUC ELENA — Studiul fitochimic al produsului *Semen citrulli*, lucrare de diplomă, Iaşi, 1967.

Articol intrat în redacţie la 12.II.1968.

Indicile de clasificare: 615—014.3

RÉSUMÉ

E. Grigoresco, M. Lazăr, Minodora Gafencou, G. Gaiță, Constanța Rogojina, Memet Media, Elena Jiduc, Mariana Georgesco, Pierina Teodoru, Doina Gheța — MÉTHODES NOUVELLES EN PHARMACOGNOSIE. LA MÉTHODE CROMATOGRAPHIQUE, INSTRUMENT POUR LA DÉTERMINATION DE L'IDENTITÉ ET DE LA STRUCTURE DES SUBSTANCES DANS LA CHIMIE VÉGÉTALE. L'ÉTUDE DES SUBSTANCES FLAVONIQUES

Les auteurs décrivent une méthode propre pour la recherche systématique, par voie chromatographique, des flavonoïdes contenus dans les plantes et les produits végétaux. La méthode consiste dans la séparation par chromatographie préparative sur papier du total flavonoïdique et ensuite dans le fractionnement dans chaque composant glycosidique. En continuant à utiliser la méthode chromatographique, on étudie les composants de chaque fraction glycosidique séparément, c'est-a-dire l'aglycone et la catène glucidique. De façon similaire s'effectue la détermination de l'appartenance des aglycones aux flavonosides respectifs.

Toute cette opération est désignée par les auteurs sous le nom de décomposition des chromatogrammes.

Suit la description d'une série de réactions d'identification, sur les chromatogrammes ou sur les solutions éluées, qu'on utilise pour établir la structure chimique des substances identifiées.

ZUSAMMENFASSUNG

E. Grigorescu, M. Lazăr, Minodora Gafencu, G. Gaiță, Constanța Rogojină, Memet Media, Elena Jiduc, Mariana Georgescu, Pierina Teodoru, Doina Gheța — NEUE METHODEN IN DER PHARMAKOGNOSIE. DIE CHROMATOGRAPHISCHE METHODE, EIN MITTEL ZUR BESTIMMUNG DER IDENTITÄT UND DER STRUKTUR VON STOFFEN IN DER PFLANZENCHEMIE. UNTERSUCHUNG DER FLAVONSTOFFE

Verff. beschreiben ein eigenes Verfahren zur systematischen Untersuchung mittels Chromatographie der Flavonoide in Pflanzen und pflanzlichen Erzeugnissen. Das Verfahren besteht in Trennung durch vorbereitende Papierchromatographie der Flavonoidgesamtmenge und nachheriger Aufspaltung in jeden einzelnen Glukosid-Bestandteil. Durch weitere Benutzung der chromatographischen Methode werden Bestandteile jeder einzelnen Glukosidfraktion, nämlich das Aglykon und die Gluzidkette, untersucht. Auf ähnliche Weise wird die Zugehörigkeit der Aglykone zu den betreffenden Flavonosiden bestimmt.

Der ganze Vorgang wurde von Verff. Zerlegung der Chromatogramme benannt.

Es folgt hierauf eine Reihe von Identifizierungsreaktionen mittels Chromatogrammen oder eluierten Lösungen zur Feststellung des chemischen Aufbaus der identifizierten Stoffe.

SUMMARY

E. Grigorescu, M. Lazăr, Minodora Gafencu, G. Gaiță, Constanța Rogojină, Memet Media, Elena Jiduc, Mariana Georgescu, Pierina Teodoru, Doina Gheța — NEW METHODS IN PHARMACOGNOSIA. CHROMATOGRAPHY IN THE DETERMINATION OF IDENTITY AND STRUCTURE OF SUBSTANCES IN VEGETAL CHEMISTRY. THE STUDY OF FLAVONES

The authors present an original methods for the systematic study, with the aid of chromatography, of flavones from plantes and vegetal products.

This method consists in separation by preparative paper chromatography of total flavonoids followed by fractionation of each glicosidic component. Also with the aid of chromatography, the study was carried out of each component in separated glicosids, that is of aglycon and of the glucidic component. In a similar way was determined the relationship of aglycons to the respective flavonoside.

The entire operation was called by the authors: „decomposition of chromatograms".

Further, a series of reactions were carried out for the identification, on chromatograms or in eluted solutions, of the chemical structure of identified substances.

FARMACIA
vol. XVI. nr. 8. anul 1968

Cercetări farmacologice asupra unor derivaţi ai acizilor N, N-bis (2-cloretil)-aminobenzoici. II. Derivaţi ai acizilor 4-alchilbenzoici

V. DOBRE, GR. MALTEZEANU

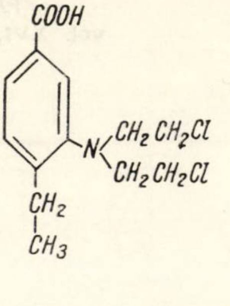
Lucrare efectuată în Institutul oncologic Bucureşti (director: prof. O. Costăchel)

Cercetări anterioare efectuate în Institutul oncologic din Bucureşti au condus la obţinerea unor noi citostatice, derivaţi ai acizilor N,N bis (2-cloretil)—aminobenzoici cu o bună eficacitate terapeutică şi cu o toxicitate hematopoietică şi extrahematopoietică reduse (1, 4, 6). În vederea unei eventuale îmbunătăţiri a eficacităţii terapeutice a acestora, precum şi pentru stabilirea unor corelaţii între structura chimică şi activitatea antitumorală, am considerat interesant să studiem în continuare şi alţi derivaţi din această clasă.

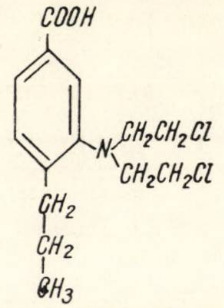
Astfel, am studiat:

1. izomeri de poziţie ai citostaticului I.O.B.—82 (3);
2. derivaţi la care gruparea carboxil a fost substituită cu alţi radicali (nitro, cian, clor, iod);
3. derivaţi de I.O.B.—82 la care gruparea 4-metil a fost înlocuită cu alţi radicali alchili.

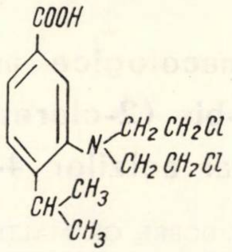
În lucrarea de faţă prezentăm date experimentale cu privire la toxicitatea şi activitatea antitumorală a acestora din urmă: I.O.B.—112, I.O.B.—122 şi I.O.B.—126, obţinuţi prin grefarea pe molecula acidului aminobenzoic a grupării N-iperitice şi a radicalilor etil (I.O.B.—112), propil (I.O.B.—122) şi izopropil (I.O.B.—126), a căror structură chimică este redată în fig. 1.



Acidul 3-N, N-di-(2cloretil) amino-4-etilbenzoic (I.O.B. 112)



Acidul 3-N,N-di-(2cloretil) amino-4-propilbenzoic (I.O.B 122)



Acidul 3-N, N-di-(2cloretil), amino-4-izopropil benzoic (I.O.B. 126)

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările au fost efectuate pe şobolani Wistar din crescătoria I.O.B. Tumorile utilizate au fost: sarcomul Jensen, sarcomul 45 şi carcinomul Guérin T8.

Substanţele au fost dizolvate în polietilenglicol 400 şi administrate pe cale intraperitoneală începînd de la a 7-a zi de la transplantare, timp de 14 zile. Dozele zilnice administrate au fost cuprinse între 1/10 şi 1/5 din $D.L._{50}$.

Toxicitatea a fost evaluată după administrarea pe cale intraperitoneală a unor doze unice la şobolani. Rezultatele au fost calculate în funcţie de letalitatea observată la 14 zile ($D.L._{50}/14$) de la injectarea substanţei. Calculul $D.L._{50}$ s-a făcut după metoda Cornfield-Mantel (2).

Efectul asupra sistemului hematopoietic a fost urmărit la animalele folosite pentru determinarea $D.L._{50}$ şi la animalele purtătoare de tumori, supuse tratamentului timp de 14 zile. S-a cercetat variaţia numărului elementelor figurate din sîngele periferic la 4 şi 8 zile de la administrarea $D.L._{50}$, precum şi la 7 şi 14 zile de la administrarea dozelor zilnice de tratament.

Parametrii pentru aprecierea efectului antitumoral au fost consideraţi după sacrificarea animalelor la 24 de ore de la ultima injecţie.

Exprimarea rezultatelor s-a făcut în 3 moduri:

1. raportul dintre greutatea medie a tumorilor la animalele tratate şi cele de control (T/C);

2. procesul inhibiţiei tumorale (G-T/C×100) ;
3. notarea convenţională (+++, ++, +, ±, —), care ţine seama de calculul procentului de inhibiţie.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Dacă se compară toxicitatea substanţelor prezentate cu toxicitatea cunoscută a altor agenţi alchilizanţi cunoscuţi ca : L-sarcolizina, care are $D.L._{50}$ (în condiţiile noastre de laborator) 5,5 mg/kg i.p. la şobolan, mustargenul, care are $D.L._{50}$ 1,8 mg/kg i.p. la şobolan (5), se constată că acestea au o toxicitate generală mai redusă, astfel : I.O.B.-112 are $D.L._{50}$ 30 mg/kg i.p. la şobolan, I.O.B.-122 are $D.L._{50}$ 20 mg/kg i.p. la şobolan şi I.O.B.-126 are $D.L._{50}$ 36 mg/kg i. p. la şobolan.

Efectul asupra organelor hemoformatoare este şi el destul de slab. La doza zilnică (doza terapeutică), administrată timp de 14 zile, leucograma după 7 administrări şi la sfîrşitul tratamentului indică o cifră în limitele normale. Abia la doza letală ($D.L._{50}$) şi numai în cazul I.O.B.-112, numărul leucocitelor scade în ziua a 4-a de la administrare la 3 800 de leucocite/mm³, dar şi în acest caz reconversiunea se instalează destul de repede, astfel că în ziua a 8-a leucograma ajunge la valorile normale.

Rezultatele obţinute asupra tumorilor experimentale sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Activitatea antitumorală a derivaţilor I.O.B.-112, 122 şi 126

Denumirea tumorii	Substanţa		Doza (mg/kg)	Activitatea antitumorală		
				T/C	Inhibiţie (%)	Convenţional
Sarcom Jensen	I.O.B.	−112	6	0,03	95	+++
		−122	4	0,19	80	+++
		−126	8	0,01	98	+++
Sarcom 45	I.O.B.	−112	6	0,00	100	+++
		−122	4	0,44	57	+
		−126	8	0,02	97	+++
Carcinom Guérin T 8	I.O.B.	−112	6	0,32	67	+++
		−122	4	0,94	11	—
		−126	8	0,37	62	++

Din analiza rezultatelor obţinute se constată că derivaţii I.O.B.-112 şi I.O.B.-126 au acţiune antitumorală eficientă asupra sarcomului Jensen, determinînd o inhibiţie de 95 şi respectiv 98%, asupra sarcomului 45 de 100 şi respectiv 97% şi mai slabă asupra carcinomului Guérin T8, de 67 şi respectiv 62%. În ceea ce priveşte derivatul I.O.B.-122, acesta s-a dovedit a fi mai puţin activ asupra sarcomului Jensen, determinînd o inhibiţie de 80%, asupra sarcomului -45,57%, iar asupra carcinomului Guérin T8 este practic inactiv.

În urma analizei acestor rezultate, se pot trage cîteva concluzii, şi anume :

1. toţi derivaţii prezentaţi au o toxicitate hematopoietică şi extra-hematopoietică reduse ;

2. derivaţii ce conţin în molecula lor gruparea etil şi izopropil sînt mai activi decît derivatul ce conţine gruparea propil ;

3. cei mai activi derivaţi din clasa acizilor aminobenzoici care au fost studiaţi pînă acum s-au dovedit a fi cei care conţin în molecula lor gruparea metil şi în special derivatul care are metilul în poziţia para faţă de carboxil şi în orto faţă de azotiperită I.O.B.-82, care se utilizează în prezent cu bune rezultate în tratamentul unor localizări ale bolii canceroase.

BIBLIOGRAFIE

1. COSTĂCHEL O., MOGOŞ I. — Rezultatele clinice obţinute cu un nou citostatic: I.O.B.-82. A V-a Sesiune de comunicări ştiinţifice a I.C.C.F., iunie 1967.
2. CORNFIELD J., MANTEL N. — *J. Amer. Statist. Ass.*, 1950, vol. 45, p. 181—210.
3. DOBRE V. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, nr. 2, p. 102—107.
4. DOBRE V., MALTEZEANU GR. — Farmacologia acidului 3-N,N bis (2-cloretil)-amino-4-metilbenzoic. I. Toxicitatea şi activitatea antitumorală. U.S.S.M., Societatea de oncologie, şedinţa de comunicări din 28.II.1967.
5. LARIONOV L. — Chimioterapia tumorilor maligne (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1963.
6. NICULESCU-DUVĂZ I., IONESCU G., CAMBANIS A., VITAN M., FEYNS V. — Sinteza unor noi azotiperite active în cancer, din clasa acizilor amino-metilbenzoici. Conf. naţională de chimie, 27—30 iunie 1966, Timişoara.

Articol intrat în redacţie la 11.X.1967.

Indicele de clasificare: 615.771.7—015.11

27 — 30.VIII.1968 — SZARVAS (R.P.U.)

CONFERINŢĂ ASUPRA PLANTELOR MEDICINALE

Informaţii: Hungarian Pharmaceutical Association Budapest IX Högyes Endre Utca, 7

FARMACIA
vol. XVI, nr. 8, anul 1968

Studiul titrărilor amperometrice la 2 electrozi diferiți

M. MADGEARU, H. BERAL, ELENA CUCIUREANU

Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Lucrările efectuate pînă în prezent de colectivul nostru în domeniul aplicării metodei amperometrice la controlul medicamentelor s-au referit la titrări amperometrice cu 2 electrozi indicatori, ambii fiind de platină și de aceeași mărime, la care se aplică o diferență de potențial potrivită, determinată pe cale experimentală (1).

Literatura de specialitate citează lucrări în acest domeniu, în care se folosesc electrozi diferiți, fără a se aplica o tensiune externă. Astfel, Furman și Wilson (2) preconizează o metodă simplă electrometrică cu ajutorul unui cuplu de electrozi platin-wolfram cu aplicații la titrarea unor sisteme reversibile cu sisteme ireversibile anorganice, obținînd o bună indicație a punctului de echivalență la galvanometru. Michalski și colab. (3) folosesc un electrod de platină introdus în soluția de titrat, care este legat (printr-o punte de agar cu azotat de potasiu) cu al doilea electrod (de referință) care este un fir de platină introdus în soluția saturată de azotat de mercur (I) sau un electrod de calomel. Cu acești electrozi ei determină iodurile alături de cloruri și bromuri cu soluția de azotat de argint (4), argintul în soluția amoniacală singur sau în prezență de fier, cupru și plumb (menținuți în soluție sub formă de tartrați).

În ambele cazuri, curentul este determinat de oxidarea iodurii. În primul caz, o dată cu precipitarea completă a I^- curentul scade la zero, în al doilea caz apariția excesului de I^- determină trecerea curentului și deplasarea acului galvanometric.

Bell și Graham (5) folosesc un cuplu de electrozi format din cupru (anod) și platină (catod), la care aplică o tensiune de 5 m V pentru titrarea glucozei.

Singh și Prasad (6) folosesc un cuplu de platină-grafit pentru determinarea vanadiului și molibdenului cu ajutorul acidului ascorbic.

Blazek și Stejskal (7) stabilesc o metodă de dozare amperometrică a unor sulfone (diamino-difenil-sulfonă, carboximetilaminodifenilsulfona, diacetilaminodifenilsulfona), bazată pe hidroliza produsului în mediu acid și titrarea amperometrică cu azotit de sodiu, folosind un sistem de electrozi platină-grafit, legați direct de un galvanometru.

Blazek (8) folosește același sistem la determinarea Mintacolului (fosfat de dietil p-nitrofenil) după reducerea grupării nitro (cu zinc și acid clorhidric) și la titrarea acetarsolului (acid acetilaminohidroxifenil arsinic) după hidroliza acidă și în ambele cazuri titrarea grupării aminice eliberate cu azotit de sodiu (9).

Zavarov (10) determină clorul activ cu soluție normală de arsenit de sodiu în prezență de hidrogen-carbonat de sodiu, folosind drept catod wolframul, iar ca anod platina.

Singh și colab. (11) folosesc electrozi de platină-wolfram pentru determinarea unor compuși (sulfanilamida, acid p-aminobenzoic, fenol, o-crezol, α-naftol, anilina) cu soluția titrată de bromat de potasiu.

Duyckaerts și Pitance (12) determină 8-chinolinolul cu soluție de bromat de potasiu la cupluri de electrozi platină-wolfram fără tensiune aplicată.

În studiile noastre am urmărit comportarea unor sisteme de 2 electrozi diferiți din metale în general greu atacabile de către reactivii folosiți.

Cei 2 electrozi, avînd potențiale de electrod diferite, creează o pilă cu o forță electromotrice proprie, capabilă să furnizeze curent în prezența unui agent depolarizant ; acest curent este uneori suficient de mare pentru a putea urmări mersul unei reacții chimice. În acest scop, cei 2 electrozi introduși în soluția de titrat sînt legați la bornele unui galvanometru sensibil sau ale unui microampermetru, care indică variația curentului în timpul reacției și creșterea sau scăderea curentului la punctul de echivalență.

În studiul nostru am folosit diferite cupluri în determinări fără tensiune aplicată, electrozii fiind confecționați de noi.

Din studiile preliminare efectuate cu sisteme de 2 electrozi diferiți, am ajuns la concluzia că ele permit efectuarea determinărilor amperometrice, atît cu tensiunea aplicată, cît și fără tensiune aplicată, rezultatele fiind reproductibile și comparabile.

Bazați pe aceste constatări, ne-am preocupat de simplificarea aparaturii, care se reduce la electrozi, galvanometru sau microampermetru și un agitator magnetic sau mecanic.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

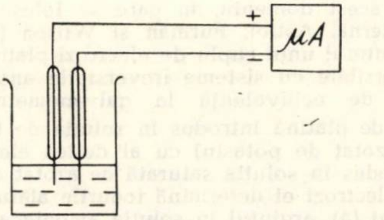


Fig. 1

Aparatura necesară :

Electrod de platină (placă de 0,5 × 2 cm).

Electrod de molibden (placă de 0,5 × 2 cm).

Electrod de grafit (avînd dimensiunile 0,3 × 2 cm).

Electrod de wolfram (fir de 2 × 2 cm).

Agitator electromagnetic.

Microampermetru.

Schema instalației este dată în fig. 1.

TEHNICA DOZĂRII

Într-un pahar Berzelius se introduce soluția de titrat, soluția de bază, agitatorul, se cufundă cei doi electrozi menținuți la o distanță constantă de 1 cm și conectați la bornele microampermetrului.

În cuplurile studiate molibdenul reprezintă anodul, iar platina, grafitul și wolframul formează catodul.

Datorită diferenței de potențial create de cei 2 electrozi, în primul moment după cufundarea lor în soluție se constată apariția unui curent care scade la zero sau aproape de zero în scurt timp. După stabilirea echilibrului, se începe titrarea cu soluția respectivă, urmărindu-se variația intensității curentului la microampermetru. Dacă viteza de reacție este destul de mare de exemplu în cazul dozării sulfatiazolului cu azotit de sodiu, punctul de echivalență se poate observa foarte exact, în momentul cînd acul microampermetrului începe să devieze constant. În cazul reacțiilor de bromurare, cînd viteza de reacție este mai mică este necsar să se urmărească titrarea prin înregistrarea grafică a curentului, în funcție de volumul soluției titrate.

Valorile curentului sînt suficient de mari pentru a fi citite cu exactitate la aparat. Astfel în titrarea sulfatiazolului cu azotit de sodiu, după punctul de echiva-

lenţă se citesc curenţi de cca. 6μA, iar titrarea cu bromat de potasiu a timolului arată valori cuprinse între 20 şi 40μA.

În studiul nostru, experimentările s-au făcut cu diferite substanţe organice, care sînt inactive din punct de vedere electrochimic, nu furnizează corpi electroactivi şi nu participă la reacţia de electrod şi la deplasarea electronilor în soluţie, adică la formarea curentului electric. Ca agenţi de titrare s-au folosit soluţii titrate ce formează sisteme redox reversibile, care apar la punctul de echivalenţă ; de exemplu, în cazul titrărilor cu bromat de potasiu la punctul de echivalenţă apare sistemul redox reversibil $Br_2 + 2e \rightleftarrows 2\,Br^-$, care determină o depolarizare a ambilor electrozi, ceea ce se recunoaşte prin apariţia curentului electric.

În cazul titrărilor cu sulfat de ceriu, la punctul de echivalenţă apare sistemul redox reversibil $Ce^{4+} + e \rightleftarrows Ce^{3+}$

În cazul titrărilor cu azotit de sodiu catodul este depolarizat de bromura de nitrozil ce se formează, iar anodul este depolarizat de ionul Br^- (13).

TITRĂRI CU BROMAT DE POTASIU

Rezorcina. Se ia în lucru o probă de cca. 0,10g extract cîntărit şi se dizolvă în apă, într-un balon cotat de 100 ml ; din această soluţie se măsoară într-un vas de titrare 25 ml, care se introduc într-un pahar de laborator de 250 ml. Se adaugă 20 ml acid clorhidric 25%, 10 ml bromură de potasiu 10% şi 20 ml apă.

1 ml bromat de potasiu 0,1 n corespunde la 0,001 835 g rezorcină.

Timolul. Se cîntăresc într-un pahar de laborator de 250 ml 0,03—0,05 g timol, se dizolvă în 5 ml hidroxid de sodiu 1N, se adaugă 40 ml acid clorhidric 25%, 0,5 g bromură de potasiu şi se titrează cu soluţia de bromat de potasiu 0,1 N cu cîte 0,2 ml, la intervale de 30 de secunde. Punctul de echivalenţă se stabileşte pe cale grafică.

1 ml soluţie bromat de potasiu 0,1 N corespunde la 0,003 755 g timol.

Anestezina. Se introduc într-un balon cotat de 100 ml cca. 0,05 g anestezină, exact cîntărită, se dizolvă în 5 ml acid clorhidric diluat şi se completează cu apă la semn ; din această soluţie se iau 10 ml, într-un pahar de laborator de 250 ml, se adaugă 10 ml acid clorhidric 25%, 15 ml alcool, 5 g bromură de potasiu şi se titrează la intervale de 30 de secunde cu o soluţie de bromat de potasiu 0,01 N.

1 ml bromat de potasiu 0,01 N corespunde la 0,000 413 g anestezină.

Ciclobarbital. Se introduc într-un balon cotat de 100 ml cca. 0,1 g substanţă exact cîntărită, se dizolvă în 10 ml hidroxid de sodiu 0,1 N şi se completează cu apă la semn. Se iau din această soluţie 10 ml, într-un pahar de laborator de 250 ml, se adaugă 2 ml bromură de potasiu 10%, 20 ml acid clorhidric 25%, 60 ml apă şi se titrează cu bromat de potasiu 0,01 N, la interval de 30 de secunde.

1 ml bromat de potasiu 0,01 N corespunde la 0,001 181 g ciclobarbital.

TITRĂRI CU NITRAT DE SODIU

Sulfatiazol. Se dizolvă 0,5 g sulfatiazol într-un amestec de 75 ml apă şi 10 ml acid clorhidric concentrat, se adaugă 1 g bromură de potasiu şi se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 M.

1 ml nitrit de sodiu 0,1 M corespunde la 0,025 53 g sulfatiazol.

Ftalilsulfatiazolul. Se fierb cca. 0,8 g, exact cîntărite, cu 50 ml de acid clorhidric diluat, timp de 30 de minute cu refrigerent cu reflux. După răcire se trece cantitativ într-un pahar de laborator de 250 ml,

cu 50 ml apă. Se adaugă 10 ml acid clorhidric concentrat și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 M.

1 ml nitrit de sodiu 0,1 M corespunde la 0,040 34 g ftalilsulfatiazol.

Plurisulfan (amestec de sulfatiazol, sulfacetamidă, sulfametazină). Se dizolvă 0,5 g pulbere într-un pahar de laborator de 250 ml, se adaugă 50 ml apă, 15 ml acid clorhidric concentrat și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 M.

1 ml nitrit de sodiu 0,1 M corespunde la 0,024 93 g sulfamide totale.

Hidroclorotiazida din comprimate de Nefrix. Se cîntărește o cantitate de pulbere corespunzătoare la 0,07—0,08 g substanță activă într-un flacon de 100 ml cu slif, se adaugă 10 ml apă și 20 ml hidroxid de sodiu 30%. Se atașează un refrigerent de aer și se fierbe încet, timp de 120 de minute (se produce hidroliza, din care rezultă o funcție amină primară liberă prin descompunere datorită instabilității grupării —N—CH_2N—.

După răcire se aduce soluția într-un pahar de laborator de 250 ml, spălînd flaconul cu 60 ml acid clorhidric 25%. După adăugare de 2 g bromură de potasiu se titrează cu nitrit de sodiu 0,05 M.

1 ml nitrit de sodiu 0,05 M corespunde la 0,007 442 g Hidroclorotiazidă.

Nitrovarfarină. Se cîntăresc într-un pahar conic de 100 ml cca. 0,03 g nitrovarfarină, exact cîntărită, se dizolvă în 10 ml alcool prin ușoară încălzire, se adaugă 1 g zinc granule și 10 ml acid clorhidric 10%, după care se încălzește pe baia de nisip, timp de o oră, pînă la apariția unei colorații roșii. Se aduce apoi cantitativ soluția într-un pahar de laborator de 250 ml, cu 35 ml acid clorhidric 25%, filtrînd printr-o pîlnie prevăzută cu dop de vată. Se adaugă 0,5 g bromură de potasiu și se titrează cu nitrit de sodiu 0,01 M la intervale de 30 de secunde. Punctul de echivalență se stabilește grafic.

1 ml nitrit de sodiu 0,01 M corespunde la 0,00 353 g Nitrovarfarină.

TITRĂRI CU SULFAT DE CERIU

Clorpromazina din Plegomazin fiole 0,5%. Se iau în lucru 3 ml soluție într-un pahar de laborator de 100 ml. Se adaugă 20 ml apă, se titrează cu sulfat de ceriu 0,02 N, adăugîndu-se 2,5 ml acid sulfuric 1 N, imediat după consumarea a 2 ml soluție titrată. Se observă o creștere a curentului,paralel cu colorarea soluției, se continuă titrarea, curentul scade apoi pînă ajunge la constant (în acest timp soluția se decolorează). În paralel se execută pe același volum de soluție, fără adaos de acid sulfuric determinarea stabilizanților (sulfit, bisulfit) prin titrare cu o soluție de iod 0,02 N.

1 ml sulfat de ceriu 0,02 N corespunde la 0,003 55 g Clorpromazină.

Diferența între volumul soluției de sulfat de ceriu și soluției de iod servește la calculul clorpromazinei.

Clorpromazina din Clordelazin drajeuri a 25 mg. Se iau în lucru cca. 0,25 g pulbere, se adaugă 20 ml apă, 2,5 ml acid sulfuric 1 N și se titrează cu sulfat de ceriu 0,02 N.

1 ml sulfat cu ceriu 0,02 N corespunde la 0,003 55 g Clorpromazină.

Tabelul I

Rezultatele obţinute la determinările amperometrice cu cupluri de electrozi diferiţi

Nr. crt.	Substanţa	Agent de titrare	Numărul determinărilor	Rezultate obţinute (calcul statistic)
1	Rezorcină	$KBrO_3$ 0,1 N	6	99,51 % ± 0,31
2	Timol	$KBrO_3$ 0,1 N	6	99,46 % ± 0,34
3	Anestezină	$KBrO_3$ 0,01 N	6	99,71 % ± 0,35
4	Ciclobarbital	$KBrO_3$ 0,01 N	6	98,12 % ± 0,21
5	Sulfatiazol	$NaNO_2$ 0,1 M	6	99,71 % ± 0,38
6	Ftalilsulfatiazol	$NaNO_2$ 0,1 M	6	99,90 % ± 0,10
7	Plurisulfan, comprimate 0,5 g	$NaNO_2$ 0,1 M	5	0,4792 g ± 0,0036
8	Hidroclorotiazidă, comprimate 25 mg	$NaNO_2$ 0,05 M	12	23,7 mg ± 0,17
9	Nitrovarfarină	$NaNO_2$ 0,01 M	8	99,85 % ± 0,19
10	Clorpromazină, fiole a 25 mg	$Ce(SO_4)_2$ 0,02 N	6	24,84 mg ± 0,36
11	Clordelazină, drajeuri a 25 mg	$Ce(SO_4)_2$ 0,02 N	6	24,2 mg ± 0,38

CONCLUZII

În articolul de față s-a studiat posibilitatea folosirii unui cuplu de electrozi format din molibden ca anod și wolfram-grafit sau platină drept catod în determinările amperometrice cu bromat de potasiu, nitrit de sodiu și sulfat de ceriu.

Datorită forței electromotrice create de cei doi electrozi s-au putut efectua aceste determinări fără tensiunea aplicată din exterior.

Metoda a fost aplicată la determinarea clorpromazinei, rezorcinei, timolului, anestezinei, ciclobarbitalului, sulfatiazolului, ftalilsulfatiazolului, plurisulfanului, hidroclortiazidei și nitrovarfarinei. Aparatura fiind foarte simplă și ușor de mînuit deschide noi posibilități în controlul medicamentelor.

BIBLIOGRAFIE

1. BERAL H., MUREA L., MADGEARU M., CIUCUREANU EL., WERMESCHER B. — *Pharm. Zhalle*, 1965, vol. 104, p. 231—241.
2. FURMAN N. H., WILSON E. B. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1928, vol. 50, p. 277.
3. MICHALSKI E., JEDRZEJEWSKI — *Roczniki Chem.*, 1955, vol. 29, p. 862.
4. MICHALSKI E., ZUK M. — Kunaszewsko Lodz Towasz Nauk, Wydzal, 1954, III, 34.
5. BELL E. V., GRAHAM J.C. — *Intern. S.J.*, 1950, vol. 52, p. 90.
6. SINGH V.B., PRASAD B.N. — *J. Sci. Res. Banaras Hindu Univ.*, 1961 nr. 12, p. 116.
7. BLAZEK J., STEJSKAL Z. — *Čes. Farm.*, 1958, nr. 7, p. 23.
8. BLAZEK J. — *Čes. Farm.*, 1958, nr. 7, p. 455.
9. BLAZEK J. — *Čes. Farm.*, 1958, nr. 7, p. 589.
10. ZAVAROV G. V. — *Zavodsk. Lab.*, 1958, vol. 24, p. 681.
11. SINGH D., KRISHNAMURTY J.G., MOHANTY S.R. — *Curr. Sci (India)*, 1955, vol. 24, p. 131.
12. DUYKAERTS G., PITANCE T. — Sb. Mezindarod Polarograph, sjesdu Praze Ist Congr. 1951, Pt. 1, 51.
13. SCHILL G., ERICSON C., PLATZAK K. — *Acta pharm. Suecica*, 1964, nr. 1, p. 37—52.

Articol intrat în redacție la 20.XII.1967.

Indicele de clasificare : 615.475 : 615—014.3

RÉSUMÉ

M. Madgearu, H. Beral, Elena Couciureanu — ETUDES DES TITRAGES AMPÉROMETRIQUES À DEUX ÉLECTRODES DIFFÉRENTES

On a étudié l'application de la méthode ampérométrique à deux électrodes différentes. On a utilisé les couples Molybdène-Graphite, Molybdène-Platine et Molybdène-Wolfram. Dans tous ces couples, le molybdène est l'anode. La force électromotrice engendrée par les deux électrodes a été suffisante pour permettre l'étude des réactions électrochimiques qui ont lieu. C'est ainsi qu'on a pu effectuer les déterminations sans tension appliquée. De cette manière on a simplifié l'appareillage, qui se réduit au couple d'élecrodest à un microampérmètre et a un agitateur.

La méthode a été appliquée pour la détermination de certaines substances telles quelles et en formes pharmaceutiques, dont nous citons ; la chlorpromazine, la résorcine, l'anésthésine, le thymol, le sulfathiasol, le cyclobarbital, le plurisulfan, etc. Les résultats obtenus sont bons, les erreurs sont au-dessus de 0,5%.

ZUSAMMENFASSUNG

M. Madgearu, H. Beral, Elena Cuciureanu — ÜBER AMPÈREMETRISCHE BESTIMMUNGEN AN ZWEI VERSCHIEDENEN ELEKTRODEN

Der Aufsatz befasst sich mit der Anwendung der ampèremetrischen Methode mit 2 verschiedenen Elektroden. Es wurden Elementenpaare Molybden-Graphit ; Molybden-Platin und Molybden-Woltram benützt. Bei allen diesen Paarungen ist Molybden die Anode. Die durch die zwei Elektroden gelieferte elektromotorische Kraft reichte aus, um die stattfindenden elektrochemischen Reaktionen zu beobachten. Auf diese Weise konnten Bestimmungen ohne angewandte Spannung durchgeführt werden. Auf diese Weise wurde die Apparatur vereinfacht, die nur aus dem Elektrodenpaar, einem Mikroampèrmeter und einem Schüttelgerät besteht.

Die Methode wurde angewandt zur Bestimmung gewisser Stoffe in Reinzustand und in verschiedenen pharmazeutischen Formen, von denen genannt seien : Chlorpromazin, Rezorzin, Anästhesin, Thymol, Sulfathiazol, Zyklobarbital. Plurisulfan u.a. Die erzielten Ergebnisse sind gut, die Fehlergrenze liegt unter 0,5%.

SUMMARY

M. Madgearu, H. Beral, Elena Cuciureanu — STUDIES ON AMPEROMETRIC TITRATION WITH TWO DIFFERENT ELECTRODES

The use of the amperometric method with two different electrodes was studied. The authors employed Molybden-Graphite, Molybden-Platinum, and Molbden-Wolfram couplings. In all, the molybden was the anode. Electromotive force created by the two electrodes was sufficient to follow electrochemical reactions taking place. Thus determinations were carried out without applied tension. The whole device consisted in the electrodes, a microampermeter and an agitator.

The method was applied for the determination of various substances as such and under pharmaceutical forms like chlorpromazine, resorcine, anestesine, thymol, sulphathiazole, cyclobarbital, plurisulphane, etc. The results were good and the error less than 0.5%.

РЕЗЮМЕ

М. Маджару, Х. Бераль, Елена Кучуряну — ИССЛЕДОВАНИЕ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКИХ ТИТРОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХ РАЗЛИЧНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ

Авторы исследовали результаты применения амперометрического метода с использованием 2 различных электродов. Применялись пары электродов : молибден -графит, молибден-платин а имолибден-вольфрам. Во всех этих парах молибден являлся анодом. Элсктродвигательная сила, создаваемая 2 электродами, была достаточной для того, чтобы следить за происходащими электрохимическими реакциями Этим путем были произведены определения без приложения напряжения. При использовании этого метода упрощается аппаратура. которая сводится к одной паре электродов. и наличию микроамперметра и встряхивателя.

Метод был применен для определения некоторых веществ как таковых, а также и их различных фармацевтических формах, из которых могут быть упомянуты : хлорпромазин, резорции анестезин, тимол, сульфатиазол, циклобарбитал плюрисуль фан и т.д. Были получены хорошие результаты. Погрешности не превышали 0,5%.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 8, anul 1968

Date privind efectul diferitelor concentrații de heteroauxină asupra stimulării creșterii plantulelor de *Datura strammonium*

A. IONICĂ, D. CACHIȚA COSMA, MARIA ȘEICARU

Lucrare efectuată în laboratorul de botanică farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

În ultimele trei decenii un capitol nou, deosebit de interesant și important din punct de vedere practic, a apărut în fiziologia vegetală, și anume acela al stimulării creșterii plantelor. Se cunosc numeroase substanțe care pot stimula creșterea plantelor ; astfel sînt : acidul β-indolilacetic, giberelinele, kinetinele, acidul β-indolilbutiric, acidul naftilacetic, acidul 2,4-diclorfenoxiacetic, amestecuri de substanțe organice de origine petrolieră etc.

S-au făcut numeroase experiențe cu plante de cultură, obținîndu-se sporuri de producție, în special o mărire a masei vegetative.

Consultînd literatura de specialitate, am constatat o diversitate de moduri în care se poate aplica heteroauxina materialului vegetal, cum ar fi : rădăcinii, tulpinii, florilor, fructelor, semințelor și cotiledoanelor.

O condiție deosebit de importantă în obținerea de stimulări este durata de aplicare a soluției de stimulator (care este cuprinsă între 1 și 30 de ore) și care este în strînsă dependență cu felul organului. Cercetările au arătat că reacția față de tratamentul cu substanțe de creștere poate fi diferită în cadrul aceleiași plante, în funcție de vîrsta ei fiziologică și în funcție de concentrația soluției de stimulator.

În literatura de specialitate sînt numeroase discuții privitoare la importanța concentrației soluțiilor de heteroauxină. În funcție de ea, efectul variază foarte mult de la o specie la alta, iar reacția organelor este în strînsă dependență de concentrația soluției. O serie de autori subliniază, în lucrările lor, drept concentrații stimulatoare cele cuprinse între 0,5 și $1—10^{-7}$mg‰.Concentrațiile de 500 mg/l, 50 mg/l, 5 mg/l și 0,5 mg/l (1, 5, 14) inhibă în unele cazuri creșterea plantelor, iar Choudhuri observă la plantulele de roșii, ale căror semințe au fost umectate în apă, apoi în soluție de heteroauxină de 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}, că în primele zile nu s-a înregistrat spor de creștere și abia după trecerea unei perioade de timp s-a observat stimulare.

Concentrația soluțiilor de heteroauxină, precum și natura organului sînt factori decisivi în obținerea stimulării cu heteroauxină.

În ultimul timp, în problema stimulatorilor se conturează o nouă condiție importantă în obținerea sporirii creșterii, și anume aceea a vîrstei fiziologice a materialului vegetal care urmează să fie tratat.

În această privință un exemplu îl constituie cercetările lui Libbert asupra genezei rădăcinilor adventive. Acest autor constată că în urma administrării heteroauxinei procentul de rădăcini adventive formate pe internodiile epicotilului de mazăre a fost cu atît mai mare, cu cît organul tratat este mai tînăr din punct de vedere fiziologic. La noi în țară, au fost efectuate cercetări de E. Pop și colab., care conchid că un factor intern decisiv în stimularea creșterii plantelor îl constituie vîrsta fiziologică a organului sau țesutului supus tratamentului cu substanțe de creștere. Cu cît organul tratat este mai bătrîn, cu atît tratamentul trebuie prelungit sau mărită concentrația soluției (bineînțeles ținîndu-se cont și de histologia organului respectiv, cutinizare).

În lucrarea de față ne-am propus să urmărim efectul diferitelor concentrații de heteroauxină asupra creșterii plantulei de *Datura*. Aspectele urmărite de noi sînt:

— reactivitatea organelor plantei față de diferitele concentrații de heteroauxină;

— importanța vîrstei fiziologice a organelor tratate;

— urmărirea capacității de absorbție a sistemului radicular.

METODA ȘI TEHNICA DE LUCRU

Materialul vegetal utilizat în experiențele noastre a fost: semințe negerminate, semințe pe cale de germinare și plantule tinere de diferite lungimi de *Datura strammonium*.

Germinarea semințelor s-a făcut în vase Linhard, substratul de germinare fiind format din hîrtie de filtru îmbibată cu apă comună. Temperatura din laborator a fost cuprinsă între 19 și 21°C.

În experiențele noastre am folosit ca substanță de creștere acidul β-indolilacetic, care s-a administrat unui lot de semințe sau plantule, o singură dată, prin scufundarea materialului vegetal în soluție timp de o oră.

Lotul A — semințele umectate în prealabil 1 oră în apă au fost tratate cu următoarele concentrații de heteroauxină: $10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}, 10^{-9}$ și 10^{-10} mg‰.

Lotul B — tratate rădăcinile plantulelor a căror lungime a fost cuprinsă între 0,5 și 1 cm, cu concentrațiile: $10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}, 10^{-7}$ mg‰.

Lotul C — tratate *rădăcinile plantulelor* a căror lungime a fost de 1,5—2 cm.

Lotul D — cu o lungime a *rădăcinilor* de 3—3,5 cm.

Pentru fiecare lot de plantule analizate au fost ținute plantule martor netratate, în aceleași condiții de mediu.

Au fost efectuate măsurători diferențiate pe organe, de creștere în lungime a rădăcinii, hipocotilului și a întregii plantule, precum și determinarea capacității de absorbție.

Alegerea acestor momente pentru administrarea substanței de creștere s-a făcut ținînd seama de efectul dublu pe care îl are heteroauxina (de stimulare și inhibare a creșterii), în funcție de concentrația soluției și vîrsta fiziologică a organului tratat.

La loturile C și D am utilizat concentrații mai mari de heteroauxină, dat fiind faptul că ne interesa urmărirea stimulării creșterii hipocotilului (a masei vegetative deasupra solului) și am ținut cont și de vîrsta fiziologică mai înaintată.

După administrarea heteroauxinei, materialul vegetal a fost spălat cu apă și apoi a fost crescut 7 zile în germinatoare. Periodic s-a urmărit creșterea, efectuîndu-se măsurători.

S-au scufundat rădăcinile într-o soluție de roșu neutru de concentrația 1/10 000, timp de o oră, după care acestea au fost detașate de restul plantulei; după spălarea la curent de apă, s-a trecut la extragerea totală a colorantului, cu un amestec în părți egale de alcool etilic 70° și acid acetic 1/1 000. Din timp în timp s-a decantat

soluția în vase colectoare. La ultima reluare cu amestec, materialul vegetal a fost fiert.

După ultima colectare s-a determinat capacitatea de absorție a rădăcinii prin determinarea cu ajutorul fotocolorimetrului universal de tip 7 Lange, a cantității de colorant vital pe care o absorb rădăcinile plantulelor martor și cele tratate.

Calcularea cantității de colorant absorbit de rădăcină s-a făcut după formula:

$$A = \frac{C \cdot V.}{N}$$

în care:

A = capacitatea de absorbție a rădăcinii;
C = concentrația citită pe curbe-etalon;
V = volumul soluției colectate;
N = numărul de plante luate în lucru, în cazul nostru 50 la fiecare concentrație.

Datele obținute reprezintă capacitatea de absorbție a unei plante pe timp de o oră, exprimată în mg de colorant ‰ (mg‰/oră).

REZULTATELE OBȚINUTE ȘI DISCUȚIA LOR

Datele rezultate din cercetările noastre (reprezentînd media aritmetică) sînt reprezentate în figurile 1, 2, 3 și 4. În grafice este redată creșterea rădăcinii hipocotilului și a întregii plantule, precum și capacitatea de absorbție a rădăcinilor exprimate în %, față de martor considerat ca 100, la diferitele concentrații de heteroauxină utilizate de noi. Am efectuat măsurători diferențiate pe organe pentru a urmări reactivitatea acestora în funcție de concentrația soluției de stimulator.

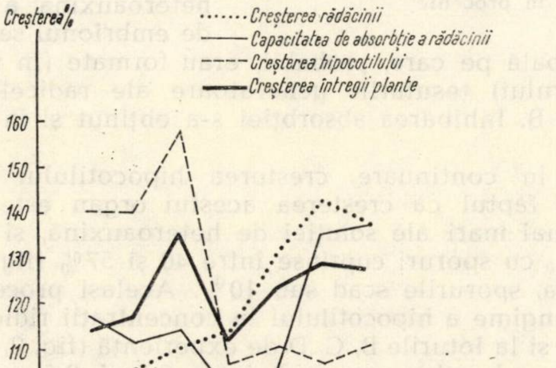


Fig. 1 — Creșterea plantelor de *Datura Stramonium* și capacitatea de absorbție a sistemului radicular (în cazul aplicării tratamentului semințelor îmbibate — lotul A), exprimate în procente.

Analizînd graficele, constatăm, în primul rînd, importanța deosebită pe care o are concetrația soluției de heteroauxină. Astfel, soluții mai diluate de 10^{-9}mg/‰ (fig. 1) se dovedesc a fi cele mai indicate

în stimularea creșterii rădăcinii. Între curba capacității de absorbție a rădăcinii și curba reprezentînd creșterea acesteia, începînd de la concentrația de 10^{-7}, se stabilește un oarecare paralelism. Pînă la concentrația de 10^{-7}, capacitatea de absorbție înregistrează, sporuri cuprinse între 10 și 20%, din concentrații mai scăzute, deși nu stimulează creșterea în lungime a rădăcinii principale, mărește numărul de radicele secundare și, o dată cu aceasta, absorbția. În cazul aplicării tratamentului la plantule, ale căror rădăcini au fost de 1 cm (lotul B), cu concentrația de 10^{-3}—10^{-7}, nu se obțin modificări în creșterea rădăcinii și se evidențiază un proces puternic de inhibare a capacității de absorbție, deci probabil a creșterii rădăcinilor secundare (fig. 2) în proporție de 25—30%. Aceste concentrații au fost probabil prea mari și au inhibat creșterea rădăcinilor secundare, care, din punct de vedere fiziologic, sînt mult mai tinere decît rădăcina principală. Această afirmație nu contrazice creșterea obținută în capacitatea de absorbție la lotul A, chiar și la concentrații de 10^{-4}—10^{-6}; în acest caz heteroauxina a fost absorbită de embrionul seminței și nu de rădăcina principală pe care, probabil, erau formate (în momentul aplicării stimulatorului) țesuturile generatoare ale radicelelor secundare în cazul lotului B. Inhibarea absorbției s-a obținut și în cazul loturilor C și D (fig. 4).

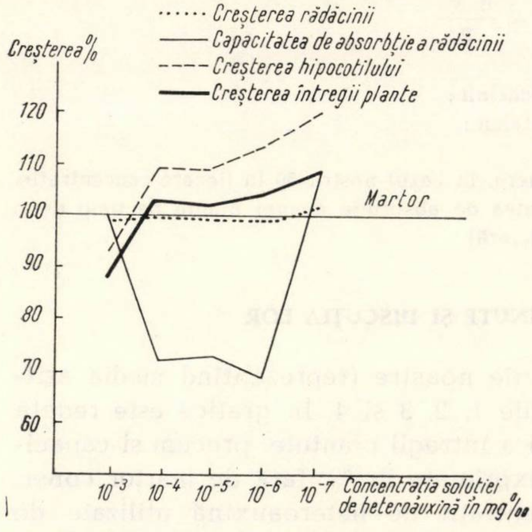


Fig. 2. — Creșterea plantulelor de *Datura strammonium* și capacitatea de absorbție a rădăcinii (în cazul aplicării soluției de heteroauxină rădăcinilor de 0,5 cm — lotul B), exprimat în procente.

Analizînd, în continuare, creșterea hipocotilului, remarcăm, cu multă ușurință, faptul că creșterea acestui organ este favorizată de concentrațiile mai mari ale soluției de heteroauxină, și anume: 10^{-4}; 10^{-5}; 10^{-6} mg‰ cu sporuri cuprinse între 40 și 57% (fig. 1). Pe măsură ce crește diluția, sporurile scad sub 10%. Același proces de stimulare a creșterii în lungime a hipocotilului la concentrații ridicate de heteroauxină se obțin și la loturile B, C, D de experiență (fig. 2, 3), deci la care rădăcinița avea o lungime cuprinsă între 0,5 și 3,5 cm în momentul aplicării substanței stimulatoare. Trebuie însă să subliniem faptul că cele mai mari sporuri și deci rezultatele cele mai semnificative au fost obținute în cazul tratării semințelor. Sporurile înregistrate în creșterea hipocotilului sînt cu atît mai scăzute cu cît rădăcina este mai „bătrînă" din punct de vedere fiziologic.

Experiențele noastre sînt în concordanță cu observațiile făcute de Libbert și E. Pop și colab, precum și cu datele obținute de J. Reitsema și colab. Aceștia au studiat efectul concentrațiilor de heteroauxină asupra embrionului de *Datura stram.* Ei au constatat inhibarea creșterii rădăcinilor la embrionul izolat tratat cu doza de 10^{-2} mg‰, fiind stimulată de concentrația de 10^{-7} mg‰. Autorii prezentei lucrări au mărit și

mai mult scara de diluţii ale soluţiei de heteroauxină şi au obţinut sporuri mai însemnate la concentraţiile cuprinse între 10^{-8} şi 10^{-10} mg‰.

Trebuie să subliniem faptul că se conturează un raport direct proporţional între creşterea hipocotilului şi a concentraţiei soluţiei de he-

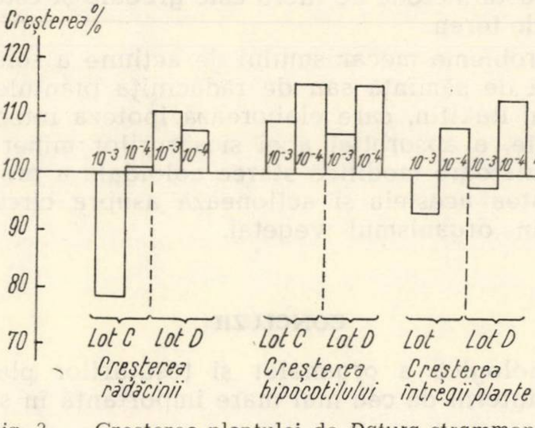


Fig. 3. — Creşterea plantului de *Datura strammonium* în aplicarea tratamentului cu soluţie de heteroauxină rădăcinilor cu o lungime cuprinsă între 1 şi 3,05 m (loturile C şi D)

teroauxină şi unul invers proporţional în cazul creşterii rădăcinii, aceste fapte fiind valabile numai în limitele concentraţiilor cuprinse între 10^{-3} şi 10^{-10} (fig. 1, 2, 3).

În sfîrşit, ultima problemă urmărită de noi este aceea a creşterii întregii plante (rezultată din însumarea creşterii rădăcinii şi hipocotilului). Aşa cum este şi firesc, curba creşterii plantului se situează între curbele creşterii organelor, înregistrîndu-se 2 maxime corespunzătoare maximului de creştere a hipocotilului, la concentraţii mai mari şi un maxim la concentraţii mai scăzute, corespunzător creşterii rădăcinii. Astfel, la concentraţia de 10^{-6} mg‰ se realizează un spor de 35% şi apoi un al 2-lea de 28% la concentraţii de 10^{-9} mg‰ (fig. 1).

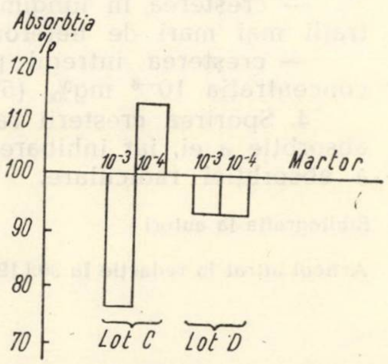


Fig. 4. — Capacitatea de absorbţie a sistemului radical în cazul aplicării tratamentului cu heteroauxină (loturile C şi D).

În cazul aplicării tratamentului la plantule, sporurile sînt mai mici (loturile B, C, D; fig. 2, 3) de 9% la concentraţia de 10^{-7} mg‰ şi de 13% la 10^{-4}‰. Se constată că dintre cele două organe ale plantului hipocotilul este cel care aduce cel mai mare aport în sporirea creşterii plantei şi în mai mică măsură rădăcina; dar aceasta din urmă îşi sporeşte capacitatea de absorbţie pînă la 36% la concentraţii favorabile de heteroauxină (variind în funcţie de modul de aplicare a tratamentului) şi aceasta prin creşterea numărului de rădăcini secundare.

La administrarea soluţiei de heteroauxină trebuie ţinut cont de vîrsta fiziologică a organelor şi a plantulelor. Cele mai însemnate spo-

ruri în creștere au fost obținute în cazul aplicării substanței stimulatoare semințelor inhibate în prealabil timp de o oră în apă. Prin tratarea rădăcinilor plantulelor de *datura*, sporurile realizate sînt cu atît mai mici, cu cît lungimea rădăcinii, la momentul aplicării tratamentului, este mai mare.

De altfel această metodă de lucru este greoaie și este dificil de executat în condiții de teren.

Privitor la problema mecanismului de acțiune a soluției de heteroauxină, absorbită de sămînță sau de rădăcinița plantulei, putem să ne afiliem părerii lui Rakitin, care elaborează ipoteza intensificării proceselor de respirație, a absorbției apei și sărurilor minerale în țesuturi. Substanțele stimulatoare modifică starea coloidală a protoplasmei, micșorează viscozitatea acesteia și acționează asupra circulației substanțelor nutritive în organismul vegetal.

CONCLUZII

1. Vîrsta fiziologică a organelor și țesuturilor plantei constituie unul din factorii interni de cea mai mare importanță în stimularea creșterii plantelor.

2. Tratamentul optim de stimulare a creșterii pantelor de *Datura strammonium* este faza de sămînță (în prealabil îmbibată timp de 24 de ore în apă).

3. Răspunsul pe care îl dau organele plantelor stimulate cu heteroauxină nu este sincron pentru aceeași concentrație :

— creșterea în lungime a rădăcinii este stimulată de concentrația 10^{-9}—10^{-10} mg‰ ;

— creșterea în lungime a hipocotilului este stimulată la concentrații mai mari de heteroauxină cuprinsă între 10^{-4} și 10^{-6} mg‰ ;

— creșterea întregii plante este stimulată în mare măsură la concentrația 10^{-6} mg‰ (57%) și mai puțin la 10^{-6} mg‰ (43%).

4. Sporirea creșterii rădăcinii duce la o mărire a capacității de absorbție a ei, iar inhibarea creșterii acestui organ duce la o scădere a absorbției radiculare.

Bibliografia la autori

Articol intrat în redacție la 30.I.1968.

Indicele de clasificare : 615.784.21 : 581.8

FARMACIA
vol. XVI, nr. 8, anul 1968

Acţiunea diuretică a extractului apos de Stigmata maydis la cîini cu rinichi autotransplantaţi

M. IONESCU, C. RÁCZ, MARIA KELEMEN, ELISABETA RÁCZ-KOTILLA, R. DEAC

Lucrare efectuată în Secţia experimentală a clinicii a II-a de chirurgie, în colaborare cu Catedra de farmacognozie, I.M.F. Tîrgu Mureş

Ceaiul de „mătasea" porumbului, mult folosit în medicina empirică, a fost introdus în terapeutică la sfîrşitul secolului trecut (1). Drogul este apreciat şi în zilele noastre, fiind unul din produsele medicamentoase noi ale Farmacopeei Române (ediţia a VIII-a, 1965). Acţiunea diuretică a extractului apos de *Stigmata maydis* (F. R. VIII) a fost confirmată pe şobolani de unii dintre noi (4, 10), iar interpretarea chimică a acestei acţiuni a fost făcută de Grigorescu şi colab. (5). În lucrarea de faţă am studiat acţiunea diuretică a extractului apos de *Stigmata maydis* la cîini cu rinichi autotransplantaţi heterotopic la coapse (6, 9). În prealabil, am controlat starea morfofuncţională a rinichilor cu radioizotopi, pe nefrograme şi nefroscintigrame repetate (7, 8, 9), investigînd apoi şi unele constante ale sîngelui şi urinii şi convingîndu-ne despre faptul că aceşti rinichi denervaţi şi integraţi numai vasculoumoral asigură o diureză bună.

Cercetările noastre au fost întreprinse pe cîinii din lotul nostru de animale, menţionaţi în tabelul I.

Ţinînd aceste animale în boxe speciale, am putut recolta sînge şi urină de 24 de ore şi am constatat valorile redate în tabelul II.

Precizăm că am determinat ureea prin metoda Kovarsky, ionograma cu flamfotometrul, iar clorul prin metoda Volhard.

După ce prin recoltări repetate timp de cîteva zile, am stabilit ca punct de plecare media constantelor redate în tabelul II, am procedat la adormirea animalelor şi, asigurînd permeabilitatea căilor respiratorii prin intubaţie oro-traheală şi la nevoie respiraţie asistată mecanic, am introdus prin sondă în stomac anumite cantităţi de apă, constatînd apoi în sînge valorile menţionate în tabelul III.

Tabelul I

Nr. crt.	Numărul cîinelui	Situația rinichilor	Starea funcțională a rinichilor determinată cu radioizotopi
1.	Cîinele nr. 22, de sex feminin, 18 kg, corcitură de casă	Cîine martor cu rinichi normali	Funcție bună și egală
2.	Cîinele nr. 9, de sex masculin, 12 kg, corcitură de prepelicar	Ambii rinichi autotransplantați la coapse, cu ureterele la vezică	Funcție bună și egală
3.	Cîinele nr. 16, de sex masculin, 26 kg, corcitură de cîine lup	Rinichiul drept solitar și autotransplantat la coapsa dreaptă, cu ureterul la vezică, rinichiul stîng fiind extirpat de 40 de zile	Funcție bună și dublată față de valorile aceluiași rinichi în momentul cînd era încă prezent și celălalt rinichi
4.	Cîinele nr. 17, de sex masculin, 26 kg, ciobănesc	Rinichiul stîng solitar și autotransplantat la coapsa stîngă, cu ureterul la vezică, rinichiul drept fiind extirpat de 40 de zile	Funcție bună și dublată față de valorile aceluiași rinichi în momentul cînd era încă prezent și celălalt rinichi

Tabelul II

Nr. crt.	Numărul cîinelui	Sînge				Urină				
		Uree (mg%)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Cantitatea medie în 24 de ore (ml)	Uree (mg%)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1.	Nr. 22	20	154	3,8	111	380	1 400 (5,3 g/24 de ore)	Sub 100	27,0	80
2.	Nr. 9	20	163	4,2	110	540	920 (9,3 g/24 de ore)	Sub 100	17,0	60
3.	Nr. 16	32	159	7,1	122	1 200	1 120 (13,4 g/24 de ore)	118	40,5	75
4.	Nr. 17	24	164	6,5	120	1 300	1 040 (13,5 g/24 de ore)	141	24,3	75

Tabelul III

Nr. crt.	Numărul cîinelui	Cantitatea de apă administrată (ml)	Sînge			
			Uree (mg%)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1.	Nr. 22	1 000	15	147	3,5	106
2.	Nr. 9	1 000	18	155	3,8	95
3.	Nr. 16	1 000	25	148	5,0	121
4.	Nr. 17	1 000	14	153	6,0	131

În urina de 24 ore am constatat valorile arătate în tabelul IV.

Tabelul IV

Nr. crt.	Numărul cîinelui	Cantitatea de apă administrată (ml)	Urină				
			Cantitatea în 24 de ore (ml)	Uree (mg%)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1.	Nr. 22	1 000	980	600 (5,8 g/24 de ore)	Sub 100	16	45
2.	Nr. 9	1 000	1 000	450 (4,5 g/24 de ore)	Sub 100	8	50
3.	Nr. 16	1 000	2 300	480 (11,4 g/24 de ore)	Sub 100	22	65
4.	Nr. 17	1 000	2 100	480 (10 g/24 de ore)	Urme	17,6	55

Din datele de mai sus, pe care le comparăm pentru fiecare cîine cu valorile existente în sînge și în urina de 24 de ore la același cîine în tabelul precedent, putem trage concluzia că după acest *Wasserstoss*, se elimină o cantitate mai mare de urină, dar mai diluată, iar constantele din sînge remarcă pentru aceleași elemente ușoare scăderi. Comparînd animalele între ele, putem observa că la cîinele cu rinichii normali, cantitatea de apă ce a fost administrată nu se elimină în întregime imediat în următoarele 24 de ore și probabil că mai este reținută parțial undeva în patul vascular sau în țesuturi, pe cînd rinichiul transplantat, integrat numai vasculo-umoral, dar denervat, elimină toată apa administrată, în cele 24 de ore imediat următoare, spoliind ușor organismul și de celelalte elemente care intră diluate în compoziția acestei urini.

Lăsînd animalele în repaus timp de cîteva zile, am procedat, prin aceeași metodă, la introducerea în stomac a unei cantități determinate de diuretic (extract apos de *Stigmata maydis* 2% cu activitate diuretică 1,56 stabilită pe șobolani) și am constatat după 24 de ore în sînge valorile menționate în tabelul V.

Tabelul V

Nr. crt.	Numărul cîinelui	Cantitatea de diuretic (ml)	Sînge			
			Uree (mg%)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1.	Nr. 22	1 000	20	167	4,2	121
2.	Nr. 9	1 000	10	166	4,6	119
3.	Nr. 16	1 000	20	150	7,1	115
4.	Nr. 17	1 000	20	150	5,9	120

În urina de 24 de ore am constatat valorile redate în tabelul VI.

Tabelul VI

Nr. crt.	Numărul cîinelui	Cantitatea de diuretic administrată (ml)	Urină				
			Cantitatea în 24 de ore (ml)	Uree (mg%)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1.	Nr. 22	1 000	1 320	192 (3 g/24 de ore)	Sub 100	20	0,22
2.	Nr. 9	1 000	1 800	304 (5,5 g/24 de ore)	Sub 100	18	0,26
3.	Nr. 16	1 000	3 000	360 (10,8 g/24 de ore)	Urme	15,3	40
4.	Nr. 17	1 000	2 400	600 (14 g/24 de ore)	Urme	20	108

Comparînd de data aceasta valorile obţinute în sîngele şi urina de 24 de ore după administrarea pe cale digestivă a diureticului vegetal, putem constata eficienţa acestuia, deoarece se obţine o diureză mai mare decît după administrarea aceloraşi cantităţi de apă fără diuretic, aşa cum reiese evident din fig. 1.

Cîinele martor cu rinichi normal elimină mai multă urină, dar foarte diluată; urina, de asemenea multă la cîinii cu rinichi autotransplantaţi, spoliază însă organismul într-o măsură mai mare de componenţii pe care-i regăsim în urină, în primul rînd ureea şi clorul.

Din lucrarea prezentă se pot desprinde următoarele concluzii: urmărind comportarea unor elemente din sînge (uree, Na, K, Cl) şi urină (cantitate, uree, Na, K, Cl) după administrarea pe cale digestivă a aceloraşi cantităţi de apă şi apoi de extract apos de *Stigmata maydis*, reiese clar acţiunea diuretică a drogului experimentat, exercitată în mod favorabil asupra cantităţii de urină în 24 de ore, asupra ureei şi clorului. În ceea ce priveşte materialul pe care s-a lucrat, remarcăm comportarea deosebită a rinichilor normali, care reţin totuşi pentru mai mult de 24 de ore apa, şi debaclul urinar observat la rinichii denervaţi prin trasplantarea lor heterotopică.

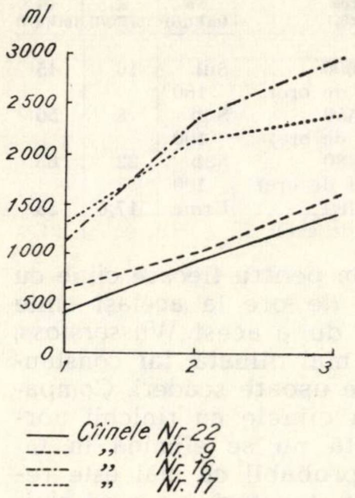


Fig. 1. — Cantitatea de urină eliminată în 24 de ore (valori medii):

1 — în stare obişnuită; 2 — după administrarea apei; 3 — după administrarea diureticului

Rinichiul solitar autotransplantat se supune pe cale vasculo-umorală supraîncărcării organismului cu apă şi acţiunii diureticului, făcînd faţă tot atît de bine ca şi doi rinichi. Acţiunea diuretică a extractului apos de *Stigmata maydis* este evidentă şi remarcabilă în experienţele noastre pe cîini cu rinichi normali sau cu rinichi denervaţi prin autotransplantare heterotopică.

BIBLIOGRAFIE

1. BENIGNI R., CAPRA C., CATTORINI P.A. — Piante medicinali, vol. II, Inverni i Della Beffa, Milano, 1964.
2. COICIU E., RÁCZ G. — Plante medicinale aromatice, Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1962.
3. DEMPSTER Y.W. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1953, vol. 38, p. 11.
4. FESZT GH. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, RÁCZ G. — *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*, 1964, vol. 10, nr. 2, p. 183—187.
5. GRIGORESCU E., GAFENCU M., LAZĂR M., OIŢĂ N. — *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*. 1965, vol. 11, nr. 2, p. 189—192.
6. IONESCU M., DEAC R., FRANDEŞ MICHAELA — *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*, 1966, vol. 12, nr. 2, p. 159—161.
7. IONESCU M., PUPP A., DEAC R., TRUŢA FELICIA, BAICAN M. — *Rev. med. chir. Iaşi*, 1966, vol. 70, nr. 4, p. 915—922.
8. IONESCU M., PUPP A., DEAC R., COJOCARU IRIS — *Acta urol, belg.*, 1967, vol. 35, nr 2, p. 352.
9. IONESCU M. — Cercetări morfologice şi experimentale în problema transplantării rinichiului, Teză pentru obţinerea titlului de doctor în medicină, I.M.F. Iaşi, 1966.

10. RÁCZ-KOTILLA E., RÁCZ G., ORBAN E. — *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*, 1966, vol. 12, nr. 2, p. 188–190.
11. STARZL T.E., MARCHIORO T.L., HOLMES J.H., WADDELL W.R. — *S.G.O.*, 1964, vol. 118, nr. 4, p. 819—827.

Articol intrat în redacţie la 28.IX.1967.

Indicele de clasificare : 615.32—017.61—035.1 : 616.61—089.843

RÉSUMÉ

M. Ionesco, G. Răcz, Maria Kelemen, Elisabeta Rácz-Kotilla, R. Deac — L'ACTION DIURÉTIQUE DE L'EXTRAIT AQUEUX DE *STIGMATA MAYDIS* CHEZ LES CHIENS AVEC DES REINS AUTOTRANSPLANTÉS

On a recherché certains éléments du sang et de l'urine de 24 heures chez les chiens. Il s'agit d'animaux avec reins normaux, de chiens avec les deux reins autotransplantés hétérotopiquement aux cuisses et de chiens avec un rein solitaire et autotransplanté hétérotopiquement à la cuisse. On a étudié aussi le comportement après l'administration de certaines quantités d'eau par voie digestive et ensuite d'une infusion a 20% de *Stigmata maydis*. On constate une réelle action diurétique. Cette action a été mise en évidence par l'augmentation de la quantité d'urine au cours de 24 heures et par la réduction de la concentration d'urée et de Cl, Na et K dans cette urine. L'effet sur la diurèse est plus intense et plus efficient au rein dénervé par autotransplantation qu'aux reins normaux. Le rein solitaire autotransplanté a une fonction équivalente à celle de deux reins. La sollicitation à laquelle sont soumis les reins par l'action du diurétique correspond à l'image morpho-fonctionnelle des reins, établie par l'exploration aux radio-isotopes. L'action diurétique de l'extrait aqueux de *Stigmata maydis* est évidente.

ZUSAMMENFASSUNG

M. Ionescu, G. Rácz, Maria Kelemen, Elisabeta Rácz-Kotilla, R. Deac — DIE DIURETISCHE WIRKUNG DES VÄSSIGEN EXTRAKTES VON STIGMATA MAYDIS BEI HUNDEN MIT AUTOTRANSPLANTIERTEN NIEREN

Es wurden einige Blut — und Harnbestandteile des 24-Stunden-Harns bei Hunden bestimmt. Es handelt sich um Tiere mit normalen Nieren, um Hunde mit beiden heterotop auf die Oberschenkel autotransplantierten Nieren und um Hunde mit heterotop auf den Oberschenkel autotransplantierter Einzelniere. Ferner wurde das Verhalten der Tiere nach Zufuhr gewisser Wassermenqen über den Verdauungstrakt und nachher einer 2% igen Infusion von *Stigmata maydis* beobachtet. Es konnte eine wahre diuretische Wirkung festgestellt werden. Diese trat durch Zunahme der Harnmenge in 24 Stunden und Rückgang des Cl-, Na- und K-Gehaltes in diesem Harn zutage. Die Diuresse ist eine bessere bei der durch Autotransplantation enervierten Niere als bei den normalen Nieren. Die autotransplantierte Einzelniere funktioniert wie zwei Nieren. Die Beanspruchung, der die Niere durch die Wirkung des Diuretikums ausgesetzt ist, entspricht dem durch Radioisotopenuntersuchung festgestellten morphofunktionellen Pild der Nieren. Die diuretische Wirkung des wässerigen Extraktes von *Stigmata maydis* ist einwndfrei erwiesen.

SUMMARY

M. Ionescu, G. Rácz, Maria Kelemen, Elisabeta Rácz-Kotilla, R. Deac — THE DIURETIC ACTION OF THE AQUEOUS EXTRACT FROM *STIGMATA MAYDIS* IN DOGS WITH AUTO-GRAFTED KIDNEYS

Several parameters were followed in the blood and the urine from 24 hours, in dogs. There were : normal animals, dogs with bilateral heterotopic autografted kidneys and dogs with solitary kidney heterotopically auto-grafted in the thigh. At the same time, the authors investigated the reactions of these animals after administra-

tion of various amounts of water by mouth, followed by a 2% infusion of *Stigmata maydis*. A true diuretic action was observed, evidenced by an increased amount of urine at 24 hours and a decrease of ureea, Cl, Na and K concentrations. Diuresis was better in the kidney denervated by auto-grafting than in the normal kidney.

The solitary auto-grafted kidney had a functional capacity equal to that of two normal kidneys.

The stress undergone by the kidneys under the action of the diuretic was reflected in their morpho-functional image, established by isotopic scanning. The diuretic action of the aqueous extract of *Stigmata maydis* was evident.

РЕЗЮМЕ

М. Ионеску, Г. Рач, Мария Келемен, Елисабета Рач-Котилла, Р. Деак — ДИУРЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВОДНОЙ ВЫТЯЖКИ У СОБАК С АУТОПЕРЕСАЖЕННЫМИ ПОЧКАМИ

Авторы исследовали на собаках некоторые элементы крови и мочи, собранной за сутки. Опыт ставился на собаках с нормальными почками, с почками гетеротопически аутопересаженными на бедра, а также на собаках с одной почкой и почкой гетеротопически аутопересаженной в бедро. Исследовались также соответствующие показатели крови и мочи после введения животным, пищеварительным путем, некоторых количеств воды, а затем — воды в форме 2%-й инфузии *Stigmata maydis*. Было установлено действительное диуретическое действие, представленное увеличением количества мочи за 24 часа и снижением в моче концентрации мочевины, хлора, натрия и калия. Диурез является более обильным и улучшается при денервированной почке после ее аутопересадки, по сравнению с нормальными почками. Единственная аутопересаженная почка функционирует как 2 нормальные почки. Нагрузки, которым подвергается почка в результате действия 2% водного экстракта *Stigmata maydis* соответствуют функциональной морфологической картине, установленно при исследованиях с использованием радиоактивных изотопов. Диуретическое действие водного экстракта *Stigmata maydis* является очевидным.

---

16 — 20.IX.1968 — MILANO — ITALIA

A 11-a Conferință de standardizare microbiologică

FARMACIA
vol. XVI, nr. 8, anul 1968

Studiul florei medicinale spontane din fostul Raion Toplița

R. ZITTI, ELENA IOACHIMESCU

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

Cercetările și studiile legate de problema cartării economice a plantelor medicinale din flora spontană indigenă, în vederea valorificării acestora, au fost continuate în anul 1967, în fostele raioane Toplița, Gheorghieni și Reghin.

Acest articol reprezintă o sinteză a cercetărilor efectuate în fostul raion Toplița, fiind prezentate numai plantele abundente și care au fost găsite în mod frecvent în acest teritoriu, iar dintre localități au fost citate numai cele în care s-au identificat cantități importante de droguri.

Ca și în cercetările similare efectuate pe teren în anii precedenți în alte foste raioane, paralel cu identificarea și descoperirea de noi stațiuni de specii medicinale, s-a procedat la aprecierea cantitativă a materiei prime (exprimată în kg de produs uscat) ce se poate obține din fiecare stațiune sau localitate.

De asemenea, valoarea terapeutică a plantelor medicinale din fostul raion Toplița a fost controlată prin ridicarea de probe de pe teren și analizarea cantitativă a principiilor active.

SCURTE CONSIDERAȚII GEOGRAFICE ȘI GEOLOGICE

Fostul raion Toplița, actualmente împărțit între județele Mureș și Harghita, cuprinde o parte din bazinul superior al Mureșului (de la Subcetate pînă la Rușii Munți). În cuprinsul fostului raion Toplița, Mureșul primește următorii afluenți mai principali: Toplița, Gudea, Jingul, Ilva cu cele 2 Ilișoare, Salardul, Tihul, Iedul, Bistra. Partea de est a fostului raion include și bazinul superior al Bistricioarei.

Relieful său este foarte accidentat, fiind constituit, la nord, de Mureș, din versantul sudic al Munților Călimani — cu înălțimi între 1 900 și 2 102 m (Vf. Pietrosul) — la sud de Mureș ramificațiile Munților Gurghiului (înălțimi de 1 250—1 680 m), dar la est de curbura Mureșului, Munții Gurgeului, cu altitudini mai reduse (800—1 000 m).

Substratul geologic. În partea centrală și vestică, fostul raion Toplița are un subsol de natură vulcanică, fiind format din roci eruptive bazice. La vest de Găloaia se observă formațiuni din pliocen.

Partea estică a raionului este constituită, în cea mai mare parte, din șisturi cristaline, cu excepția zonei de vest de Bilbor, unde se observă din nou pliocenul.

PLANTELE MEDICINALE IDENTIFICATE ÎN FOSTUL RAION TOPLIŢA ŞI CANTITĂŢILE DE MATERIE PRIMĂ (kg)

PARMELIACEAE

Cetraria islandica (L.) Ach., *Thallus* = 60 000 kg.
Bradul ciont (5 000), Voivodeasa (5 000), Răchitiş (10 000), Negoi (10 000), Pietrosul (20 000), Vîrful Tihului (10 000).

USNEACEAE

Evernia furfuracea (L.) Fr., *Thallus* = 13 000 kg.
Dealul Alb (2 000), Iezer (1 000), Voivodeasa (2 000), Bradul ciont (2 000), Negoi (1 000), Răchitiş (1 000), Drăguş (3 000), Ilişoara Mică (1 000).

Equsetaceae

Equisetum arvense L. *Herba* = 3 900 kg.
Măgheruş (300), Deda-Bistra (500), Zencan (400), Gălăuţaş (300), Gudea Mare (300), Neagra (500), Gudea Mică, (500), Zebrac (200), Stînceni (200), Bistricioara (500), Valea Seacă (200).

Palypodiaceae

Dryopteris filix mas (L.) Schott., *Rhizoma* = 103 000 kg.
Măgheruş (1 000), Valea Lomaş (1 000), Valea Tihului (10 000), Pr. Mijloc (5 000), V. Bradul (5 000), V. Secu (5 000), Deda-Bistra (6 000), Deda (4 000), Filea (10 000), V. Gudea Mare (2 000), V. Jing (3 000), Mermezeu (3 500), Irva Mare (7 000), Bistricioara (5 000) Borsec (2 000), Fîntînel (1 000), Drăguş (2 000), Ilişoara Mare (5 000), Salard (6 000), V. Pietrii (2 000), Culelia (1 000), V. Corbului — Pr. Lung (1 000), Bitca (2 500), Borsec — Pr. Vinului (1 000), V. Seacă (2 000), Muncel (1 000), Vămanu (3 000), Pr. Lupului (1 000), Voivodeasa (2 000), V. Iod (3 000).

Pinaceae

Pinus montana Mill. Ramuri tinere = 10 000 tone = ulei volatil
= 30 000 kg.
Iezer (6 000), Răchitiş (6 000), Drăguş (9 000), Negoi (6 000), Dundeţ (3 000).

Betulaceae

Betula verrucosa Fhrh., *Folium* = 3 000 kg.
Filea (2 000), Ruşii Munţi (1 000).

Salicaceae

Salix alba L. Cortex = 2 900 kg.
V. Lomaş (300), Gudea Mică (1 000), Zebrac (500), Mermezeu (800), Salardul Mare (300).
Nota · prescurtările Pr. = pîrîu ; V. = vale ; Vf. = vîrf.

Urticaceae

Urtica dioica, Folium = 40 500 kg.
V. Lomaş (600), Dealul alb (500), Răstoliţa (1 000), Găloaia (300), Ruşil Munţi (500), V. Jing (500), Gudea Mică (1 500), Stînceni (2 300). Mermezeu (2 000), Ilva Mare (9 000), V. Neagră (1 000), Secu (2 000), Borsec (500), Negoiu (1 000), Ilişoara Mică (800), Ilişoara Mare (2 500), Salard (2 000), Comarnic (1 000), Făgeţel (500), V. Corbului — Pr. Lung (1 000), Bîtca (1 000), Borsec — Pr. Vinului (500), V. Seacă (1 000), Muncel (500), Vămanu (1 500), Bistricioara (1 000), Pr. lupului (500), Voivodeasa (3 000), V. Iod. (1 000).

Ranunculaceae

Aconitum sp., tubera = 250 kg
Drăguş (100), Dundeţ (100), Pr. Lupului (50).

Papaveraceae

Chelidonium majus L., Herba = 1 200 kg.
Topliţa (500), Măgheruş (200), V. Lomaş (100), Văgan (50), Luncani (100), Zapode (50), Gudea Mare (200).

Hypericaceae

Hypericum perforatum L., *Herba* = 3 300 kg.
Deda Bistra (200), Rîpa de jos (500), Gudea Mică (200), Stînceni (800), Secu (300), Borsec (200), Ilva Mare (600), Călimănel (200), Bistricioara (300).

Rosaceae

Rubus sp., *Folium* = 5 700 kg.
Găloaia (3 000), Gudea Mare (1 000), Gudea Mică (500), Fîntînel (500), Drăguş (400), Ilişoara Mică (300).
Rubus idaeus L., *Folium* = 23 800 kg.
Drăguş (1 000), V. Tihului (3 000), V. Mijloc (1 000), V. Bradul (1 000), V. Secu (1 000), V. Gudea Mare (5 000), Stînceni (4 300), Pr. Ursului (2 500), Salardul Mare (1 000), V. Pietrii (3 000), V. Corbului (700), V. Iod (300).
Fragaria sp., *Folium* = 3 400 kg.
Topliţa (300), Stînceni (600), Ilva Mare (300), Negoiu (300), V. Seacă (100), Voivodeasa (300), Bilbor (500).
Potentilla anserina L., *Herba* = 2 800 kg.
Măgheruş (200), V. Lomaş (200), Deda Bistra (200), Gudea Mică (300), Stînceni (800), Salardul Mare (200), Călimănel (200), Comarnic (300), V. Corbului (400).
Filipendula ulmaria (L). Maxim., *Flores* = 7 500 kg.
V. Măgheruş (200), Stînceni (1 500), Ilva Mare (600), Neagra (600), Bistricioara (500), Ilişoara Mică (200), Ilişoara Mare (600), Salard (600), V. Corbului (500), Bîtca (600), Borsec — Pr. Vinului (300), Vămanu (300), Bistricioara (500), Pr. Lupului (300), Voivodeasa (200).
Rosa sp., *Fructus* = 23 500 kg.
Deda Bistra (7 000), Deda (5 000), Filea (1 500), Ruşii Munţi (2 000), Dumbrava (5 000). Rîpa de Jos (3 000).
Prunus spinosa L., *Fructus* = 14 500 kg.
Filea (500), Ruşii Munţi (1 000), Dumbrava (10 000), Rîpa de jos (3 000).

Leguminosae

Melilotus officinalis L., *Flores* = 1 000 kg.
Rîpa de jos (1 000).
Trifolium repens L., *Flores* = 4 400 kg.
V. Lomaş (200), Gudea Mică (300), Ilva Mare (200), Borsec (400), Salard (200), Stînceni (900), V. Corbului (500), V. Seacă (400), Bistricioara (500) V. Iod (200), Bilbor (600).

Rhamnaceae

Rhamnus frangula L., *Cortex* = 700 kg.
Filea (100), Ruşii Munţi (100), Dumbrava (500).

Umbelliferae

Carum carvi L., *Fructus* = 750 kg.
V. Lomaş (50), Deda Bistra (50), Zencani (100), Stînceni (250), Ilva Mare (100), Argintăria (100), Bîtca (50), V. Seacă (50).

Ericaceae

Vaccinium myrtillus L., *Folium* 13 100 kg
Drăguş (1 200), Muntele Negoiul (300), Vf. Tihului (500), Gudea Mare (400), Bistricioara (500), Negoiul (500), Ilişoara Mică (700), Muncel (1 000), Vămanu (5 000), Dobreanu (2 000), Pr. Lupului (1 000).
Vaccinium vitis idaea L., *Folium* = 2 200 kg.
Voivodeasa (200), Negoiul (200), Drăguş (400), Muncel (300), Bilbor (1 100).

Boraginaceae

Symphytum officinale L., *Radix* = 1 400 kg.
V. Măgheruş (200), Deda Bistra (1 000), Stînceni (200).

Solanaceae

Atropa belladonna L., *Radix* = 5 900 kg.
Gălăoaia (3 000), V. Donca (2 000), Zebrac (100), Neagra (100), Drumul Listes (700).

Scrophulariaceae

Digitalis grandiflora Mill., *Folium* = 2 000 kg.
Stînceni (400), V. Neagră (200), Bistricioara (300), Ilva Mare (400), V. Corbului (150), V. Seacă (100), V. Iod (100), Bilbor (350).

Labitae

Lamium album L., *Flores* = 115 kg.
Toplița-Călimănel (60), Deda-Rușii Munți — Rîpa de jos (45), Gudea Mare (10).
Mentha longifolia (L). Nath., *Herba* = 19 100 kg.
V. Lomaș (200), Toplița — Călimănel (1 300), Răstolița (500), V. Tihului (1 000), V. Mărăcinelui (300), V. Jing (500), Stînceni (4 900), Borsec (500), Salard (1 700), V. Corbului (3 500), Bilbor (2 500), Voivodeasa (200), Călin (300), V. Iod (1 200), V. Barasău (500)
Origanum vulgare L., *Herba* = 5 800 kg.
Ilva Mare (900), Bistricioara (800), Borsec (300), Salard (200), Călimănel (400), Stînceni (1 900), V. Corbului (800), V. Seacă (200), Călin (100), Răstolița (100), Drumul Listeș (100).
Thymus sp., *Herba* = 13 100 kg.
Toplița — Călimănel (800), Dealul Alb (500), Deda Bistra (400), Gălăuțaș (300), Neagra (2 100), Stînceni (1 500), Secu (2 000), Borsec (1 300), Ilva Mare (200), Negoiul (500), Comarnic (400), V. Corbului (500), V. Seacă (1 300), V. Iod (500), Bilbor (1 100), Barasău (200).

Plantaginaceae

Plantago major L., *Follium* = 2 200 kg.
Toplița — Călimănel (250), V. Lomaș (200), Dumbrava (150), V. Hurducașului (100), Stînceni (500), Borsec (200), Ilva Mare (100), Salardul Mare (100), Culelia (100), V. Corbului (100), V. Seacă (200), Muncel (200).
Plantago media L., *Folium* = 9 000 kg.
Valea Măgheruș (400), Toplița — Călimănel (700), V. Lomaș (400), Deda Bistra (200), V. Mărăcinelui (600), Preluca (500), Hurducașului (200), Ilva Mare (500), Stînceni (800), Secu (500), Borsec (300), Negoiul (200), Salard (500), V. Pietrii (200), V. Corbului (400). V. Seacă (600), Bilbor (600), V. Iod (200), Barasău (1 200).

Valerianaceae

Valeriana officinalis L., *Rhizoma cum radicibus* = 800 kg.
Stînceni (300), Bistricioara (100), V. Corbului (50), Bilbor (300), V. Iod (50).

Compositae

Achillea millefolium L., *Flores* = 14 800 kg.
V. Măgheruș (400), Toplița-Călimănel (1 200), Răstolița (200), Neagra (1 000), Stînceni (2 000), Secu (1 000), Borsec (500), Ilva Mare (400), Ilișoara Mică (500), Ilișoara Mare (200), Salard (700), V. Corbului (500), Borsec-Pr. Vinului (300), V. Seacă (800), Bilbor (3 300), Voivodeasa (200), V. Iod (700), Barasău (900).
Artemisia absinthium L., *Herba* = 7 700 kg.
V. Lomaș (100), Toplița-Călimănel (700), V. Mărăcinelui (200), Neagra (200), Gudea Mică (700), Stînceni (2 200), Ungurași (100), Secu (500), Borsec (200), Salard (700), Bistricioara (600), V. Corbului (700), Argintăria (200), Răstolița (200), V. Iod (400).
Tussilago fariara L., *Folium* = 35 000 kg.
V. Măgheruș (300), V. Lomaș (500), V. Tihului (500), Deda Bistra (600), Rușii Munți (300), V. Mărăcinelui (200), V. Hurducașului (500), V. Jing (1 000), Stînceni (5 900), V. Neagră (2 000), Bistricioara (5 000), Borsec (1 300), Ilva Mare (6 000), Negoiul (1 000), Drăguș (1 000), Salard (2 000), Călimănel (700), V. Corbului (500), V. Seacă (200), Bilbor (2 700), Voivodeasa (300), Călin (200), Drumul Listes (1 500), V. Barasău (1 800).
Petasites hybridus (L.) G.M. Sch., *Radix* = 27 200 kg.
V. Măgheruș (500), V. Lomaș (500), V. Tihului (500), Răstolița (500), Bistricioara (2 000), Ilva Mare (4 000), Negoiul (1 000), Drăguș (1 000), Salard (4 000), V. Dușii (300), V. Corbului (1 500), Borsec (1 300), V. Seacă (2 000), Voivodeasa (300), V. Iod (600), Bilbor (2 600), V. Barasău (200), Stînceni (4 400).

Arctium lappa L., *Radix* = 1 800 kg.
Subcetate (100), Toplița-Călimănel (500), V. Lomaș (100), Gudea Mare (300), Secu (300), Bilbor (300), Drumul Listes (200).
Cichorium intybus L., *Radix* = 700 kg.
Secu (200), Călimănel (300), Stînceni (100), Răstolița (100).
Taraxacum officinale Web., *Herba* = 4 000 kg.
Subcetate (200), Toplița-Călimănel (1 250), V. Lomaș (800), V. Tihului (300), Lunca Bradului (200), Rușii Munți (150), Dumbrava (200), Comarnic (300), Tibleș (100), Stînceni (500).

Liliaceae

Veratrum album L., *Rhizoma et radix* = 21 200 kg.
Bătrîna (1 000), Voivodeasa (2 500), Bradul ciont (2 000), Drăguș (2 000), V. Tihului (500), Gudea Mare (700), Poiana Săcuiască (1 000), Poiana Fincel (1 000), Arsa (1 000), Fîntînel (1 000), Negoiul (1 000), Ilișoara Mare (500), Poiana Belciului (1 300), Comarnic (500), Preluca Ursului (1 000), Vf. Tabla (1 000), Dobreanu (1 500), Poiana Măgura (1 200), V. Iod (500).

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A PRINCIPIILOR ACTIVE ÎN PROBELE DE SPECII DE PLANTE MEDICINALE RECOLTATE DIN FOSTUL RAION TOPLIȚA

Pentru a cunoaște, pe de o parte, valoarea terapeutică a materiei prime medicamentoase de origine vegetală din fostul raion Toplița, iar pe de alta, pentru stabilirea unei zonări de culturi optime de plante medicinale, au fost recoltate de pe teren o serie de probe, care au fost analizate în laborator, făcîndu-se dozarea principiilor active.

Rezultatele acestor dozări sînt prezentate în tabelul I.

Tabel I

Nr. crt.	Denumirea drogului	Umiditate (%)	Conținut în principii active (%)
1.	*Herba Serpylli* (recoltat în timpul înfloririi, 8.VI. 1967), Neagra	8	0,30 oleu volatil
2.	*Folium primulae off.* (rcoltat în stadiul de fructificare, 6.VI.1967), Gudea Mare — Stînceni	6,48	6,15 acid ascorbic
3.	*Herba Origani vulgaris* (recoltat înainte de înflorire, 6.VI.1967), Cudea Mică-Stînceni	8,22	0,15 oleu volatil
4.	*Herba Origani vulgaris* (recoltat : 25.VII.1967), Stînceni-Gudea Mică	10,55	0,52 oleu volatil
5.	*Herba Methae longifoliae* (recoltat în timpul înfloririi 26.VII.1967), V. Zebracului	11,66	1,16 oleu volatil
6.	*Herba Tnymi serpylli* (recoltat în timpul înfloririi, 29.VI.1967), Borsec	10,56	0,52 oleu volatil
7.	*Folium Digitalis grandiflorae*, frunze bazilare recoltat : 25.VII.1967), Gudta Mică	—	0,46 glicozide totale, exprimate în digitoxină
8.	*Folium Digitalis grandiflorae*, frunze tulpinale (recoltat : 25.VII.1967), Gudea Mică	—	0,49 glicozide totale, exprimate în digitoxină
9.	*Folium Belladonnae* (recoltat în timpul înfloririi, la 27.VII.1967). Satul Neagra — Stînceni	—	0,32 alcaloizi totali exprimați în hiosciamină
10.	*Radix Belladonnae* (recoltat în timpul înfloririi, la 27.VII.1967), Neagra — Stînceni	—	0,34 alcaloizi totali exprimați în hiosciamină
11.	*Flores Millefolli* (recoltat la 29.VII.1967), Stînceni Haltă	9,21	0,60 oleu volatil bogat în azulen
12.	*Herba Absinthi* (recoltat în timpul înfloririi, la 26. VII.1967), Stînceni — Mermezeu	8,95	1,10 oleu volatil

CONCLUZII

Datorită reliefului muntos și condițiilor pedoclimatice specifice fostului raion Toplița, flora medicinală spontană a acestui teritoriu este bogată și foarte variată.

Astfel, au fost identificate, în total, 92 de specii de plante medicinale, dintre care 58 pot fi valorificate, recoltarea lor fiind rentabilă.

Speciile de plante medicinale care prezintă interes deosebit, atît din punctul de vedere al abundenței și frecvenței lor, cît și din punctul de vedere al acțiunii lor terapeutice, sînt:

Achillea millefolium L.; *Artemisia absinthium* L.; *Atropa belladonna* L.,; *Cetraria islandica* (L) Ach.; *Digitalis grandiflora* Mill.,; *Dryopteris filix mas* (L.) Schott.; *Hypericum perforatum* L.; *Mentha longifolia* (L) Nath.,; *Pinus montana* Mill.; *Plantago sp.*; *Rubus idaeus* L.; *Thymus sp.*; *Tussilago farfara* L.; *Urtica dioica* L.; *Veratrum album* L.

În ceea ce privește valoarea terapeutică a plantelor medicinale analizate, se constată că procentul de principii active găsit, le situează aproape de limita superioară a conținutului normal admis pentru aceste plante.

BIBLIOGRAFIE

COICIU E., RÁCZ G. — Plante medicinale și aromatice, Ed. Acad. Republicii Socialiste România, București, 1962.

* * * — Flora Republicii Socialiste România, vol. I-XI.

GAMMERMAN A. F. — Manual de farmacognozie, 1952.

PRODAN I. — Flora pentru determinarea și descrierea plantelor ce cresc în România, 1939.

ZITTI R., RETEZEANU M. — Lucrările Conferinței naționale de farmacie, București, 1958, p. 430.

Articol intrat în redacție la 4.III. 1968.

Indicele de clasificare: 615.32

RÉSUMÉ

R. Zitti, Elena Ioachimesco — ETUDE DE LA FLORE MÉDICINALE SPONTANÉE DE L'ANCIEN DISTRICT DE TOPLIȚA

Il résulte des recherches entreprise par les auteurs dans l'ancien district de Toplița que la flore médicinale de ce district est très riche et variée. On a identifié 92 espèces de plantes médicinales, dont 58 peuvent être mises en valeur, leur récolte étant rentable.

Parmi les plantes médicinales les plus importantes existantes en grandes quantités, on peut citer les suivantes: *Achillea millefolium L.*; *Artemisia absinthium L.*; *Atropa belladonna L.*: *Cetraria islandica (L) ACH.*; *Digitalis grandiflora Mill.*; *Dryopteris filix mas (L) Schott*; *Hypericum perforatum L.*; *Mentha longifolia (L) Nath.*; *Pinus montana Mill*; *Plantags sp.*; *Rubus idaeus L.*; *Thymus sp.*; *Tussilags farfara L.*; *Urtica Dioica L.*; *Veratrum album L.*

En ce qui concerne la valeur thérapeutique des plantes médicinales analysées au laboratcire, les auteurs constatent que le pourcentage de principes actifs trouvé se rapproche de la limite supérieure du taux normal admis pour ces plantes.

ZUSAMMENFASSUNG

R. Zitti, Elena Ioachimescu — STUDIUM DER IN TOPLIȚA WILDWACHSENDEN HEILPFLANZEN

Aus den von Verff. in Toplița unternommenen Untersuchungen geht hervor dass die wildwachsende Heipflanzenflora dieses Rayens sehr reichhaltig und unterschiedlich ist. Es wurden 92 Heilpflanzenspezies festgestellt, von denen 50 verwertet werden können und deren Einsammeln rentabel erscheint.

Unter den wichtigsten Heil pflanzen, die in grossen Mengen vorkommen, können folgende aufgezählt werden: *Achillea millefolium L.*; *Artemisia absinthium L.*; *Atropa belladonna L., Cetraria islandica L. Ach.*; *Digitalis grandiflora Mill.*; *Dryopteris filix mas. L. Schott.*; *Hypericum perforatum L.*; *Mentha longifolia L. Nath.*; *Pinus montana Mil.*; *Plantago sp.*; *Rubus idaeus L.*; *Thymus sp.*; *Tussilago farfara L.*; *Urtica dioica L.*; *Veratrum album L.*

Was den Heilwert der im Labor analysierten Heilpflanzen anbetrifft, so stellen Verff. fest, dass der gefundene Gehalt an Wirkstoffen sich dem für solche Pflanzen als normale Hochstgrenze bestimmten nähert.

SUMMARY

R. Zitti, Elena Ioachimescu — THE STUDY OF SPONTANEOUS MEDICINAL FLORA IN THE TOPLIȚA AREA

The studies carried out by the authors in the Toplița area resulted in the conclusion that spontaneous medicinal flora of this district is very rich and varied. Ninety-two species of medicinal plants were identified of which 58 can be vaeuable, their harvesting being advantageous.

Of the most important medicinal plants that are found in large quantities the following can be mentioned: *Achillea millefolium L.*; *Artemisia absinthum L.*; *Atropa belladono L.*; *Cetraria Islandica L.*; *Ach., Digitalis grand*; *flora Mill.*; *Dryopteris filix mas (L) Schatt.*; *Hypericum perforatum L.*; *Mentha longifolia (L) Nath.*; *Pinus montans Mil.*: *Plantago sp.*; *Rubus Idaeus L.*; *Thymus sp.*; *Tussilago farfara L.*; *Urtica dioica L.*; *Veratrum album L.*

With regard to the therapeutic value of medicinal plants analyzed in the laboratory, the authors observed that the percentrage of active substances contained is near the upper limit of the normal admited contents of these plants.

РЕЗЮМЕ

Р. Зитти, Елена Иоакимеску — ИССЛЕДОВАНИЕ ДИКОРАСТУЩЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФЛОРЫ В МЕСТНОСТИ ТОПЛИЦА (СОЦИАЛИСТИЧЕСКАЯ РЕСПУБЛИКА РУМЫНИЯ)

Из осуществленных авторами в местности Топлица исследований вытекает, что дикорастущая лекарственная флора этого района является весьма богатой и разнообразной. Были идентифицированы 92 вида лекарственных растений, из которых 58 могут быть использованы и давать обильные урожаи.

Среди лекарственных растений, имеющих наибольшее значение и представленных большими количествами, могут быть упомянуты следующие: *Achillea millefolium L*; *Artemisis absihthium L.*; *Atropa belladonnae L*; *Cetraria islandica (L)*; *Digitalis grandiflora Mill.*; *Dryopteris filix mas (L) Schott.*; *Hypericum perforatum L.*; *Mentha longifolia (L.) Nath.*; *Pinus montana Mil.*; *Plantago sp.*; *Rubus idaeus L.*; *Thymus Sp.*; *Tussilago farfara L.*; *Urtica dioica L.*; *Veratrum album L.*

Что же касается терапевтической ценности анализированных в лаборатории лекарственных растений, авторы констатировали, что процент действующих начал, обнаруженных ими в этих растениях, приближается к верхним пределам нормального содержания, допускаемого для этих лекарственных растений.

REFERAT

INTERACŢIUNEA SALICILAŢILOR DE SODIU ŞI DE CALCIU CU TENSIOACTIVII CATIONICI, L.S.C. Wan, J. pharm. Sci., 1967, vol. 6, p 743—747

Formarea de complecşi între substanţele ajutătoare şi medicamentele cele mai variate a căpătat o mare importanţă în practica farmaceutică. Literatura arată interacţiuni între derivaţii germicizi de amoniu cuaternar cu tensioactivii anionici şi neionici, coloranţi şi compuşi polimeri (carboximetilceluloza sodică). Salicilatul de sodiu interacţionează cu polivinilpirolidona, cu oxitetraciclina şi tetraciclina etc. Dintre derivaţii substituiţi ai acidului benzoic numai acidul salicilic interacţionează cu compuşii de amoniu cuaternar, ceea ce implică un mecanism de complexare specific.

Autorii au studiat interacţiunea salicilaţilor (de sodiu şi de calciu) cu trei derivaţi de amoniu cuaternar, stabilind că fenomenul de complexare are loc în acelaşi fel ca şi la acidul salicilic.

Interacţiunea produce o modificare marcată a viscozităţii, care creşte cu concentraţia salicilatului pînă cînd sistemul se gelifică. Creşterea viscozităţii nu este dependentă de pH şi este redusă de creşterea temperaturii. Această interacţiune complexă este probabil datorită atracţiei dintre ionul salicilat şi cationul moleculei de tensioactiv, care conduce la o creştere a dimensiunii moleculei tensioactivului şi implicit o creştere a viscozităţii. Modificarea viscozităţii este mărită de creşterea sarcinilor electrice în sistem, datorită adaosurilor de săruri de sodiu. Anionii au o influenţă diferită asupra viscozităţii, scăzînd de la citrat, fosfat, sulfat, carbonat, bromură pînă la clorură. Vîscozitatea este modificată şi prin adăugarea diferiţilor sulfaţi. Cationii au şi ei o influenţă diferită asupra viscozităţii, scăzînd de la sodiu, potasiu, amoniu, magneziu pînă la zinc.

Aşadar viscozitatea cea mai mare se realizează la aceeaşi concentraţie de salicilaţi cu ajutorul adaosului de citrat de sodiu sau sulfat de sodiu.

Salicilatul de fenil, etil, metil nu prezintă interacţiune, datorită lipsei ionului salicilat din complex. Pe de altă parte, laurilsulfatul de sodiu şi cetomacrogolul 1 000 nu-şi modifică viscozitatea în prezenţa nici unuia din cei doi salicilaţi testaţi.

E. Savopol

---

9 — 11.IX.1968 — Milano — Italia

AL 3-LEA SIMPOZION INTERNAŢIONAL DESPRE ACŢIUNEA MEDICAMENTELOR ASUPRA METABOLISMULUI LIPIDELOR

Informaţii: Miss Hasel J. Prain
Istituto di Farmacologia,
Via A. del Sarto 21, 20129 Milano

1 — 7.IX.1968 — Roma — Italia

A 4-a CONFERINŢĂ EUROPEANĂ DE MICROSCOPIE ELECTRONICĂ

Informaţii: prof. **D. S. Bocciarelli**

Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, I — 00161 Roma

FARMACIA
vol. XVI, nr. 8, anul 1968

Prepararea supozitoarelor vaginale cu turbă mineralizată de stobor, folosite în tratamentul diferitelor afecţiuni ginecologice

VICTORIA GEORGESI, MARIA POP, AURORA POPESCU, LUCIA IONESCU

Lucrare efectuată la Farmacia 90 şi Clinica Balneologică — Cluj

Utilizarea turbelor în scop balneoterapeutic în ţara noastră ne este cunoscută din cele mai vechi timpuri. Vatra Dornei şi Borsec sînt staţiuni cu tradiţie în materie de băi de turbă.

Zăcămintele de turbă sînt răspîndite sau aglomerate în diverse regiuni ale ţării, dar mai ales în cuprinsul larg al Carpaţilor şi munţilor Apuseni. Unul din aceste zăcăminte turbicole, deosebit de important prin calităţile sale, este turba mineralizată de la Stobor.

Acest nămol de turbă este aşezat sub o placă puternică de argilă de 1,5 m grosime, care a fost erodat de pîrîiaşul Bîrcu, care curge deasupra lui. Greutatea acoperişului argilos a comprimat nămolul încît el a devenit aproape uscat.

Această turbă a fost transportată şi folosită în scopuri balneare la Băile Buziaş, Cluj, Budapesta şi Viena încă din anul 1881.

Analizele Institutului oncologic de la Viena din acea vreme califică nămolul de Stobor ca unul dintre cele mai bogate în fier din lume.

Din analize rezultă un conţinut în oxid de fier de 17,92% ; acid sulfuric 20,50%, corespunzînd unui conţinut de 69,28% sulfat de fier cu un rezidiu de 0,54% acid sulfuric. Dintre substanţele solubile în apă s-au găsit sulf 5,63%, fier 7,30%, corespunzînd la 9,87% sulfură de fier şi 3,66% fier sub formă de oxid de fier.

Începînd cu anul 1930, turba de Stobor a fost folosită cîţiva ani şi în Clinica de ginecologie din Cluj, pentru tratamentul unor ginecopatii, în urma studiului făcut de dr. N. Munteanu, care pune în evidenţă un conţinut de 200 U.S. substanţe extrogene la kilogramul de nămol.

Această acţiune promiţătoare de punere în valoare a zăcămintelor de turbă de la Stobor a fost abandonată şi, timp de aproape 30 de ani, nimeni nu s-a mai ocupat de ea.

Studii recente făcute de geologii Stoicovici și Mureșan asupra acestui zăcămînt ne furnizează noi date în ceea ce privește compoziția mineralogică și cea chimică.

Compoziția mineralogică se caracterizează prin următorul conținut; 1) substanțe organice și cărbunoase; 2) sulfat de fier, magneziu și calciu; 3) sulfură de fier; 4) argilă caolinitică-sericitoasă; 5) mică; 6) cuarț, granule răspîndite în masa turbei; 7) feldspat, cristale răzlețe în masa turbei; 8) limenit, în agregate la suprafață.

Compoziția chimică este formată din oxizi de Si, Ti, Al, Fe, Mn, Mg, Ca, K, Na, P, cu o proporție de 28%, din care oxidul de fier reprezintă 23,56%; azotul total, 0,54%; sulful din sulfuri 6,37%, iar bioxidul de sulf 29,47%.

La analizele pentru iod s-au obținut date pozitive, cercetarea radioactivității a rămas negativă, iar *microflora turbei* s-a constatat *că este sterilă*.

Avînd în compoziție Mn, Mg, Ca, Fe, sulfații acestor elemente și îndeosebi sulfatul de fier dau produse de hidroliză care constau din acid sulfuric, limonit și sulfați bazici de fier, ce imprimă turbei un caracter acid pronunțat cu un pH în jurul cifrei 1—1,5.

Cunoscînd acțiunea favorabilă a împachetărilor cu nămol asociat cu agenți fizici și în anumite procese inflamatorii ginecologice, un colectiv de medici de la Clinica de balneologie din Cluj (prof. Moraru, dr. Munteanu, dr. Pop, dr. Pușcă) au luat în studiu turba de Stobor, în scopul elucidării unor aspecte ale mecanismului de acțiune.

Astfel s-au întreprins cercetări clinice, concomitent cu cele de laborator, ale căror rezultate au fost spectaculoase.

În toate culturile polimicrobiene acțiunea inhibitoare a nămolului a fost net superioară față de cele mai active antibiotice. Pe cele 150 de surse microbiene recoltate din căile genitale și cultivate pe diferite medii s-a testat sensibilitatea lor la nouă antibiotice, două sulfamide și turba de Stobor.

Rezultatele au fost următoarele:

Substanța	*Numărul surselor inhibate*
— Penicilina	27
— Streptomicina	48
— Cloramfenicolul	84
— Aureociclina	75
— Teramicina	49
— Tetraciclina	63
— Neomicina	104
— Eritromicina	70
— Solvoseptilul	8
— Superseptilul	8
— Turba de Stobor	148

Doar 2 tulpini de bacili coli s-au dezvoltat pe mediile de cultură în prezența turbei.

Pe lîngă acțiunea bacteriostatică și bactericidă, a fost evidențiată acțiunea protistocidă, fungicidă și micocidă, atît *in vitro*, cît și *in vivo*.

De asemenea, s-a dovedit că acțiunea inhibitoare asupra surselor microbiene nu este influențată de căldură. Față de alți factori balneari, care transportați de la sursă își pierd valoarea terapeutică, turba de Stobor este foarte stabilă și în astfel de condițiuni. Poate fi utilizată

la temperatura mediului ambiant fără pericol de infecţie, deoarece, practic, este sterilă.

De remarcat sînt efectele locale asupra epiteliului vaginal, detaşînd fără leziuni partea infectată sau infestată după aplicaţii repetate sau prelungite.

După cunoaşterea proprietăţilor şi mai mult a efectelor turbei, s-a căutat stabilirea unei metode terapeutice aplicabilă comod şi la îndemîna oricui.

De la tratamentul cu împachetări efectuat la clinică s-a trecut la aplicarea plombelor vaginale, care constau din introducerea turbei încălzite la 38—40^0 şi de o anumită consistenţă. Aceasta era destul de dificilă, deoarece nu se putea executa decît în clinică.

În această fază a tratamentului clinica a solicitat farmacia să colaboreze la prepararea unor forme galenice. Astfel, s-a ajuns la prepararea unei suspensii de turbă în glicerină folosită sub formă de oncţiuni, tratamentul efectuîndu-se tot în clinică.

Pentru a da posibilitate aplicării individual şi la domiciliu, am procedat la încorporarea turbei sub formă de ovule.

S-au făcut diverse încercări pentru a găsi excipientul cel mai potrivit, ţinînd seama de caracterele substanţei active, despre care, din punct de vedere tehnologic, nu avem date suficiente. Pentru acest motiv, a fost nevoie să ne orientăm asupra solubilităţii, densităţii, a modului de comportare în diverşi excipienţi, calculării factorului de dislocuire şi asupra posibilităţilor de tamponare la un pH optim fiziologic şi farmacodinamic.

Iniţial s-a luat ca excipient untul de cacao, dar la adăugarea turbei masa se întăreşte şi nu se poate modela.

S-a încercat apoi un excipient format dintr-un amestec de :

Polietilen glicol 1 600	48 %
Polietilen glicol 600	47%
Apă	5 %

Această masă de P.E.S.-uri nu corespunde, deoarece nu se solidifică îndeajuns.

Încorporînd turba în masă gelatinoasă după F.R. VII-F.R. VIII, s-au ivit o serie de greutăţi. Turnarea în forme este destul de anevoioasă, deoarece se întăreşte repede,iar ovulele astfel preparate sînt lipsite de elasticitate, timpul de desfacere fiind de durată mai îndelungată.

Prin contactul prelungit cu mucoasa vaginală, devin iritante datorită acidităţii accentuate a turbei.

S-a căutat remedierea acestor neajunsuri prin ajustarea pH turbei, prin adăugarea unei substanţe emoliente şi îmbunătăţirea masei gelatinoase, pentru a le conferi *elasticitate* şi a scurta timpul de desfacere în vagin.

Pentru ridicarea pH de la 1,5, cît are turba la un pH în jur de 3, dovedit optim, deoarece valori mai mari scad acţiunea terapeutică cu inactivare la un pH mai mare de 5, am adăugat o soluţie de lactat de sodiu 20% în diverse concentraţii pe ovul, începînd de la 1 ml :

cu 0,30 ml soluţie de lactat de sodiu 20% pe ovul se obţine un pH 1,98
cu 0,50 ml soluţie de lactat de sodiu 20% pe ovul se obţine un pH 2,16
cu 0,80 ml soluţie de lactat de sodiu 20% pe ovul se obţine un pH 2,27
cu 1,00 ml soluţie de lactat de sodiu 20% pe ovul se obţine un pH 2,98

pH unui ovul netamponat preparat cu masă gelatinoasă este 1,49%. Aceste valori au fost determinate potenţiometric.

Ca substanță emolientă am adăugat oleu de pește, dar din cauza mirosului dezagreabil s-a înlocuit cu Romazulan. Adaosul de *Tween 80* a adus o îmbunătățire în ceea ce privește *elasticitatea* și scurtarea timpului de desfacere a ovulelor.

Pentru a avea 2 g de turbă pe ovul, atît cît s-a prescris de clinică, a fost nevoie de o serie de determinări și calcule. Astfel am determinat densitatea turbei și densitatea masei gelatinoase pe care am luat o în lucru, pentru a obține valoarea factorului de dislocuire.

Densitatea turbei la 21° este de 1,42 865 g/ml.

Densitatea masei gelatinoase folosită de noi este de 1,285 g/ml și am calculat-o astfel; greutatea unui ovul de masă gelatinoasă este de 9 g și dislocuiește 7 ml apă distilată la temperatura camerei. Aplicînd formula:

$$Tm = m - \frac{s}{f}, \text{ de unde}$$

$$Tm = 8{,}995 - \frac{2}{1{,}11} = 7{,}195 \text{ g excipient pentru un ovul.}$$

Masa gelatinoasă folosită de noi se prepară după formula: gelatină 50 g; apă 100 g; glicerină 400 g.

Prepararea ovulelor: masa gelatinoasă 7,195 g; turbă 2,00 g; soluție de lactat de sodiu 20%—1 g; romazulan 0,25 g; *Tween* 80 = 0,10 g pentru un ovul.

Soluția de lactat de sodiu se scade din apa cu care se prepară masa gelatinoasă, iar romazulanul și *Tween*-ul *80* din cantitatea de 10% ce se ia în plus pentru eventualele pierderi în timpul preparării. Turba folosită „se usucă la temperatura camerei, se pulverizează și se cerne prin sita nr 6. Se obține o pulbere fină, de culoare brună-negricioasă.

Din glicerina necesară masei se reține o porțiune la care se adaugă romazulan, *Tween* și lactat, amestec cu care se umectează turba. Se toarnă peste masa gelatinoasă caldă, se omogenizează, se încălzește în continuare pe baia de apă pînă la consistența potrivită și se toarnă în formele șterse cu spirt saponat.

Astfel preparate, ovulele au aspect omogen, sînt elastice și se desfac la temperatura de 37° în 30 de minute. Se ambalează fiecare în celofan și se păstrează în cutii de sarpagan la loc răcoros, ferit de lumină.

Rezultatele obținute în urma tratamentului, aplicat atît în clinică, cît și la nivelul policlinicii, au confirmat, cu prisosință, cercetările de laborator în ceea ce privește acțiunea bacteriostatică, bactericidă, protistocidă și micocidă.

Tratamentul cu ovule de turbă este folosit în mod curent în Clinica de balneologie de peste 2 ani, timp în care s-au obținut rezultate pozitive pe mai multe cazuri.

Sînt avantajoase față de ovulele cu antibioticele care slăbesc bariera de protecție prin distrugerea bacilului Döderlein, favorizînd transformarea colpitei microbiene într-una micotică sau tricomoniazică.

Datorită diferitelor elemente biologice constituționale active din turbă de tipul estrogenelor, polipeptidelor, acizilor humici etc., formați în procesul de turbificare, se resorb prin mucoasa vaginală, acționînd asupra întregului organism cu modificarea *status*-ului endocrin și nervos, declanșînd reflexe trofice și semnalizatoare ale funcțiilor organelor genitale. Asupra bazinului au efect decongestionant.

Ovulele cu turbă de Stobor au dat rezultate foarte bune în tratamentul colpitelor de natură microbiană simplă cu piogeni, tricomoniazice și micotice.

Efecte pozitive s-au obţinut şi în tratamentul eroziunilor de col. Ovulele au acţiune puternic astringentă, dezodorizantă şi absorbantă.

Tratamentul se stabileşte în funcţie de toleranţa individuală şi de natura procesului inflamator. În caz de aplicare prelungită a unui ovul de 10—12 ore, este necesară o pauză de 3—4 zile. În aplicările de scurtă durată (2—3 ore), după care se face o spălătură, un ovul se administrează la interval de 48 de ore. Pentru a evita lezarea mucoasei ovulele nu se utilizează zilnic. După durata de aplicare a fiecărui ovul este necesară o irigaţie vaginală. Interesant este de amintit că această turbă incorporată într-o bază lavabilă de alcool cetilic, glicerină, lauril sulfat de sodiu şi apă a avut rezultate excepţionale în tratamentul unor eczeme.

Compoziţia turbei de Stobor poate constitui încă un bogat material de studiu şi de găsire a posibilităţii prezentării sale sub o formă standardizată farmaceutic şi dată în practica curentă pentru combaterea proceselor inflamatorii, parazitare şi microbiene.

Bibliografia la autori.

Articol intrat în redacţie la 14.II.1968.

Indicele de clasificare: 615.418.1—012:618.1

RÉSUMÉ

Victoria Georgesi, Maria Pop, Aurora Popesco, Lucia Ionesco — LA PRÉPARATION DES SUPPOSITOIRES VAGINAUX À TOURBE MINÉRALISÉE DE STOBOR, UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DES DIFFÉRENTES AFFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES

Le travail porte sur la tourbe minéralisée de Stobor, qui contient un taux élevé de sulfate de fer sous sa forme hydrolysée. Ce dernier lui confère une action protistocide et bactéricide, *tant in vivo* que *in vitro*, sur le flagellé *Trichomonas vaginalis* et sur la flore microbienne existante, avec un spectre large intégral non specifique. On expose les résultats obtenus à la Clinique balnéologique de Cluj. D'abord, le traitement a été effectué sous forme d'empaquetages, de plombes vaginaes ou d'onctions. En vue du tratment individuel et à domicile la tourbe a été incorporée dans une masse gélatineuse sous forme de suppositoires vaginaux à un pH = 3, considéré comme optimal au point de vue physiologique et thérapeutique.

ZUSAMMENFASSUNG

Victoria Georgesi, Maria Pop, Aurora Popescu, Lucia Ionescu — ZUBEREITUNG VON SCHEIDENZÄPFCHEN MIT MINERALISIERTEM STOBORTORF ZUR BEHANDLUNG VERSCHIEDENER FRAUENKRANKHEITEN

Der Aufsatz befasst sich mit dem mineralisierten Stobortorf der einen reichen Gehalt an Eisensulfat in seiner hydrolisierten Form aufweist. Dieser verleiht ihm eine protistczide und bakterizide Wirkung, sowohl *in vivo* als auch *in vitro*, auf den Flagellaten *Trichomonas vaginalis* und auf die vorhandene Bakterienflora, mit unspezifischem breiten Gesamtspektrum. Es wurden die in der Clujer balneologischen Klinik erzielten Ergebnisse geschildert. Ursprünglich wurde die Behandlung in Form von Packungen, Scheideneinlagen oder Schmierkuren durchgeführt. Für Einzelkuren und Heimkuren wurde der Torf in eine gelatinöse Masse in Form von Scheidenzäpfchen eingebaut, bei einer pH von 3, die als physiologisches und therapeutisches Optimum angesehen wird.

SUMMARY

Victoria Georgesi, Maria Pop, Aurora Popescu, Lucia Ionescu — PREPARATION OF VAGINAL SUPPOSITORIES WITH MINERALIZED PEAT FROM STOBOR, EMPLOYED IN THE TREATMENT OF VARIOUS GYNECOLOGICAL DISTURBANCES

The study is concerned with mineralized peat from Stobor with a high content of hydrolized ferrous sulphare. This leads to a protisticidal and bactericidal action *in vivo* as well as *in vitro* on the flagellate *Trichomonas vaginalis* and on the microbial flora. It has a broad non specific integral spectrum. There are presented the results obtained in the Balneology Clinic from Cluj. At the beginning, the treatment was carried out under the form of wrapping, vaginal swabs or unctions. In view of allowing for an individualized and outtreatment, the peat was incorporated in a gelatinous mass as vaginal suppositories with a pH 3, considered to be optimal from the physiologic as well as from the therapeutic viewpoints.

РЕЗЮМЕ

Виктория Джорджеси, Мария Поп, Аурора Попеску, Лучия Ионеску — ПРИГОТОВЛЕНИЕ ВЛАГАЛИЩНЫХ ШАРИКОВ ИЗ МИНЕРАЛИЗОВАННОГО ТОРФА ,,СТОБОР'', ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В статье гворится о минерализованном торфе ,,Стобор'', содержащем большое количество сернистого железа в форме гидролизата, что придает ему протистоцидное и бактерицидное действие как *in vivo*, так и *in vitro* в отношении жгутикового возбудителя *Trichomonas vaginalis*, а также и в отношении существующей во влагалище микробной флоры с широким, полностью неспецифическим спектром. Описываются результаты, которые были получены в Бальнеологической клинике Медико-фармацевтического Института в Клуже. Вначале, лечение применялось в форме влагалищных тампонов или смазываний. Для индивидуального лечения, а также и для лечения на дому, торф включается в желатиновую массу и применяется в форме влагалищных шариков, при pH=3, являющимся оптимальным с физиологической и терапевтической точек зрения.

DIN ACTIVITATEA SOCIETĂŢILOR DE FARMACIE

CONSFĂTUIREA DE ISTORIA FARMACIEI DE LA SIBIU

Secţia de farmacie, Filiala Sibiu, a Uniunii Societăţilor de ştiinţe medicale a organizat, la Sibiu, în ziua de 6.IV.1968, Consfătuirea pe temele :

I. „Istoricul farmaciilor din judeţele Sibiu şi Braşov".

II. „Contribuţia farmaciştilor din Judeţele Sibiu şi Braşov la extinderea profesiunii în Principatele Române".

Consfătuirea şi-a desfăşurat lucrările în sala de conferinţe a Muzeului „Brukental". Deschiderea festivă a consfătuirii s-a făcut cu participarea organelor locale de partid şi de stat.

Din partea Uniunii Societăţii de ştiinţe medicale Societatea de farmacie a participat farm. Z. Firşirotu.

La consfătuire au participat 70 de delegaţi din Judeţele Sibiu, Braşov, Covasna.

Ceea ce reiese din această manifestare profesional-ştiinţifică este faptul că un grup de entuziaşti farmacişti, în frunte cu farmacistul Ovidiu Maior, care îşi iubesc profesiunea, s-au apucat, cu toată seriozitatea, să studieze trecutul farmaciei şi medicamentului din această parte a ţării şi să arunce lumină asupra apariţiei şi dezvoltării farmaciei în aceste judeţe, cu deosebire asupra Sibiului, care, din punct de vedere istoric, este consacrat leagănul farmaciilor.

Un alt aspect al acestei manifestări este participarea unor medici şi chiar profesori de istorie, alături de farmacişti, la elucidarea trecutului farmaciei şi medicamentului din Judeţele Sibiu şi Braşov, ceea ce denotă un interes deosebit în cunoaşterea şi valorificarea trecutului farmaciei şi medicamentului din ţara noastră şi totodată seriozitatea cu care s-au tratat temele prezentate.

Subiectele abordate în cadrul celor două teme sînt :

TEMA I: *Referat general :* farm. *Ovidiu Maior* (Sibiu) :

1. „Istoricul farmaciilor din Judeţele Sibiu şi Braşov". *Coreferat :* dr. *Octavian Niţu* (Braşov) :
2. „Contribuţii româneşti din Braşov şi Ţara Bîrsei la întocmirea Farmacopeei austriace din 1776 şi a unor importante lucrări ştiinţifice de la sfîrşitul secolului al XVIII-lea" : Dr. *S. Szabo* (Braşov) :
3. „Spicuiri din istoria farmaciilor din Sibiu" : *Comunicări :* farm. Z. *St. Firşirotu*, farm. *Elena Dumitriu :*
4. „Taine cuprinse în tăbliţele de argilă de acum 4 000—5 000 de ani". farm. *Albert Eichorn* (Braşov).
5. „Braşovul, centru sanitar în secolul al XVI-lea — al XVII-lea : V *Odor* (Braşov)
6. „Farmacia braşoveană între anii 1 504 şi 1 741" : Dr. *Emil Bologa* (Braşov)
7. „Prima farmacie românească a Judeţului Braşov" : Dr. *A. Huttmann* (Braşov).
8. „Mojarul din bronz din anul 1588 al farmaciei orăşeneşti a Braşovului".

TEMA a II-a: Referat general: Farm. *Ovidiu Maior,* farm. *Ioan Roth* (Sibiu):

1. Contribuţia farmaciştilor din judeţele Sibiu şi Braşov la extinderea profesiunii în Principatele Române. *Comunicări:* Prof. *Caius T. Jiga* (Braşov):

2. „Relaţii medicofarmaceutice între Braşov şi Ţările Române în secolul al XVI-lea": Farm. *Leonte Solomon* (Braşov):

3. „Preocupări extraprofesionale ale unor farmacişti din trecut": *I. Gyurgyevich* (Sibiu):

4. „Johann Gorgias din Braşov (1768—1841), farmacist la Botoşani". Farm. *Ovidiu Maior* (Sibiu).

5. Date medico-farmaceutice dintr-un calendar românesc din anul 1814". Farm. *Ioan Roth* (Sibiu):

6. „Cinci documente nepublicate din secolul al XVIII-lea".

Din cele 14 comunicări 12 se referă la farmacie, farmacist şi medicament din Judeţele Sibiu şi Braşov, iar două se referă la subiecte care depăşesc istoricul farmaciei, medicamentului şi al farmacistului din aceste două judeţe.

Subiectul (4) de mai sus se refră la Farmacopeea Sumeriană, scrisă cuneiform în tăbliţe de argilă, care datează de acum 2 000 de ani înaintea erei noastre, şi tăbliţe de argilă cu scris ciudat, nedescifrat încă, care mai mult că probabil erau purtate ca amulete, descoperite nu de mult de cercetătorul N. Vlasa, în localitatea Tărtăria şi care datează de 3 000 de ani înaintea erei noastre. Subiectul (11) de mai sus se referă la contribuţia farmaciştilor, în general, la dezvoltarea ştiinţelor.

Concluziile care s-au desprins la această consfătuire au fost:

1. Necesitatea continuării cercetării trecutului farmaciei din această parte a ţării

2. Organizarea unui Muzeu de Istoria farmaciei în Sibiu.

3. Necesitatea organizării unei *Mese rotunde* a farmaciştilor şi medicilor, la care să se dezbată problema medicament-bolnav, mai ales în actuala dezvoltare a utilizării produselor farmaceutice şi a sarcinilor care stau în faţa farmacistului şi a medicului faţă de bolnav.

Z. Fîrşirotu

SOLUBILIZAREA MICELARĂ A TESTOSTERONULUI I ÎN SOLUŢII APOASE, DE POLISORBAŢI, A. L. Thakkar, N.A. Hall, J. pharm. Sci., 1967, vol. 9, p. 1 121—1 125

Autorii studiază solubilitatea testosteronului în soluţii de polisorbaţi cu lanţul polioxietilenic la fel de lung (polisorbat 20, 40 şi 60) şi stabilesc influenţa pe care o exercită testosteronul solubilizat asupra polarităţii mediului, prin determinarea valorii Z la spectrofotometru în U.V. a soluţiilor, comparativ cu solvenţi a căror valoare Z este cunoscută.

Solubilitatea testosteronului s-a stabilit prin agitare timp de 96 de ore în soluţia de polisorbat, filtrare prin filtru Swinney cu membrană Millipore 0,45μ şi determinarea concentraţiei la spectrofotometru în U.V. la 350 mμ şi 210 mμ.

Din rezultate reiese că solubilitatea testosteronului în soluţii de polisorbat creşte de la 8,29 mg/g tensioactiv la polisorbatul 20, la 8,95 mg/g la polisorbatul 40, pînă la 9,64 mg/ g la polisorbatul 60. Pînă la concentraţia micelară critică ($1,0 \times 10^{-2}$ pentru polisorbatul 20; $5,5 \times 10^{-3}$ pentru polisorbatul 40 şi $4,6 \times 10^{-3}$ g% ml pentru polisorbatul 60), solubilitatea testosteronului creşte paralel cu concentraţia tensioactivului ceea ce confirmă ipoteza că în unele cazuri în care există o afinitate între tensioactiv şi soluţie pot lua naştere micele mixte sub CMC. Mărimea valorii Z arată că mediul testosteronului solubilizat este polar, faptul că valorile Z se înscriu pe curbe foare asemănătoare la toţi polisorbaţii testaţi demonstrează că testosteronul se leagă de porţiunea polioxietilenică a polisorbaţilor care este identică.

Creşterea solubilităţii testosteronului la tensioactivii cu grupare hidrofobă mai mare poate fi pusă pe seama razei crescute a micelelor sferice şi implicit suprafeţei externe a micelei. Dacă solubilizarea ar fi avut loc în porţiunea hidrofobă a micelelor, diferenţele între datele obţinute ar fi fost mai pronunţate.

E. Savopol

AMELIORAREA STABILITĂŢII CULORII SOLUŢIILOR PARENTERALE DE CLORHIDRAT DE PAPAVERINĂ, D. E. Griffith, J. pharm. Sci., 1967, vol. 9, p. 1 197—1 198

Soluţiile de clorhidrat de papaverină prezintă, după aproximativ un an de conservare la 25° şi după o lună de menţinere la 37° o coloraţie galbenă. Autorul, bazîndu-se pe faptul că edetatul de sodiu în concentraţii cuprinse între 0,005 şi 0,04% previne colorarea soluţiilor de morfină, fenilefrină, sulfacetamidă sodică, procaină, ajmalină, a experimentat diferite concentraţii de edetat de sodiu, obţinînd rezultate bune.

Soluţiile au fost sterilizate prin autoclavare şi în paralel prin filtrare prin bujiuri Selas 02 şi păstrate la 50, 37 şi 25°. Indiferent de modul de sterilizare, soluţiile fără edetat de sodiu s-au colorat dependent de temperatura de conservare, între 14 zile la 50°, 30 zile la 37° şi 12 luni la 25°, în timp ce soluţiile stabilizate cu 0,005% edetat de sodiu s-au menţinut incolore 5 luni la 50°,9 luni la 37° şi peste 2 ani la 25°.

Comportarea soluţiei de clorhidrat de papaverină în prezenţa edetatului de sodiu implică o acţiune de cataliză cu ioni metalici, care poate fi blocată prin complexarea acestora cu edetatul de sodiu. Pentru a verifica această ipoteză s-au experimentat soluţii în care s-a adăugat urme de oxid de fier, obţinîndu-se în scurt timp coloraţii galbene.

E. Savopol

HIDROLIZA ACIDULUI ACETILSALICILIC ÎN SOLUȚII APOASE DE POLISORBAT 80, **K. S. Murthy, E. G. Rippie**, J. pharm. Sci., 1967, vol. 8, p. 1 026—1 027

Autorii, urmărind efectul adaosurilor de tensioactivi asupra hidrolizei acidului acetilsalicilic, stabilesc că hidroliza are loc la pH 1,8 atît în soluții apoase, cît și în soluțiile care conțineau 0,4% polisorbat 80. Acidul acetilsalicilic luat în exces se agită cu soluția de polisorbat 80 pînă la echilibru și apoi se separă din soluție prin filtrare prin filtre Millipore G.S. 0,22μ. În filtrat s-a determinat spectrofotometric acidul acetilsalicilic.

Rezultatele obținute arată că hidroliza în faza pseudomicelară are loc mai repede și este probabil catalizată de ionii de hidrogen. Ca atare, nu se recomandă adăugarea de polisorbat 80 la suspensiile sau soluțiile de acid acetilsalicilic la pH sub 5.

E. Savopol

HIDROLIZA ESTERILOR SOLUBILIZAȚI, **P. B. Sheth, E. L. Parrott**, J. pharm. Sci., 1967, vol. 8, p. 983—986

Ca urmare a unor observații privind viteza scăzută a reacțiilor de oxidare la unele substanțe în prezența solubilizanților neionici precum și cele referitoare la capacitatea de producție a acestora față de hidroliza alcalină, autorii studiază influența produselor Brij 35, Pluronic F 68, Tetronic 908 și Triton WR-1 339 asupra hidrolizei alcaline a benzocainei și homatropinei.

Din rezultatele obținute reise că solubilitatea substanțelor medicamentoase testate este sensibil egală cu aceea în apă cînd agenții tensioactivi sînt adăugați în concentrații ce nu depășesc concentrația critică micelară (respectiv: aproximativ 0,10% g/v la primii trei tensioactivi și 0,20% pentru Triton WR-1 339). Hidroliza alcalină a fost condusă în paralel în apă și în soluții 0,005% tensioactiv în prezența 0,04N ioni OH cînd nu s-au observat diferențe semnificative în viteza hidrolizei.

Dimpotrivă, cînd concentrația tensioactivului a fost de 3%, perioada de înjumătățire a fost crescută la Brij 35 și Triton WR-1 339 de 4 ori pentru benzocaină și de 2 ori pentru homatropină. Această acțiune de protecție față de hidroliza alcalină sugerează că solubilizarea are loc în interiorul micelelor și este asociată cu o adsorbție pe suprafața micelelor sau penetrarea în stratul palisadic al acestora.

Modul de solubilizare este asemănător la toți tensioactivii testați, dar dependent de polaritatea substanței active: benzocaina, mai puțin polară, se solubilizează în proporție mai mare în interiorul lipofil al micelelor decît homatropina, mai polară, care pătrunde superficial în stratul palisadic sau este adsorbită pe suprafața micelei și respectiv este mai puțin protejată față de hidroliză.

E. Savopol

EFECTUL RADIAȚIILOR GAMMA ASUPRA UNOR MEDICAMENTE, **L. J. Rasero Jr., D. M. Skauen**, J. pharm. Sci., 1967, vol. 6, p. 824—728

Pentru sterilizarea medicamentelor se recomandă tot mai insistent utilizarea radiațiilor gamma produse de o sursă de Co^{60}.

Autorii studiază efectul radiațiilor produse de o sursă cu intensitatea de $5,5 \times 10^5$ rad/oră asupra soluțiilor apoase de clorbutanol, teofilină și carboximetilceluloză condiționate în recipiente de sticlă și de polietilenă colorate în galben-brun.

În cursul iradierii, soluția de clorbutanol depune un precipitat amorf galben. Soluția nu conține clor, dar prezintă o scădere mare a pH după o perioadă scurtă de iradiere. Chiar și o doză de $6,1 \times 10^3$ rad scade pH cu o unitate. În plus, s-a decelat apariția de peroxid de hidrogen și acetonă.

Soluțiile de teofilină se colorează slab în galben cu intensitate crescută, dependent de concentrația și durata iradierii. pH soluției rămîne constant, dar teofilina prezintă degradări care sînt mai mari la soluțiile diluate; de asemenea, apare peroxid de hidrogen.

Soluțiile de carboximetilceluloză își micșorează viscozitatea cu 48—66% sub influența unei doze de $5,7 \times 10^3$ rad. Rezultatele determinărilor viscozității intrinsece indică o reducere însemnată a greutății moleculare medii. Viscozitatea soluțiilor, pseudoplastică înainte de iradiere, devine newtoniană după o doză de $8,5 \times 10^4$ rad, ceea ce confirmă modificarea lungimii lanțului polimer în cursul iradierii. Recipientele nu au influențat rezultatele obținute la toate trei soluțiile testate.

E. Savopol

INFLUENȚA CONȚINUTULUI ÎN PULBERE A GRANULELOR ASUPRA UNOR PROPRIETĂȚI FIZICE ALE COMPRIMATELOR, B. Selmeczi, M. Pelle, Pharmazie, 1967, vol. 6, p. 312—315

Experimentînd comprimate prelucrate din granule cu un conținut variabil de pulbere, în ceea ce privește durata dezagregării, rezistența la presiune și friabilitatea, autorii ajung la următoarele concluzii :

— rezistența la presiune a comprimatelor scade pe măsură ce crește proporția de pulbere, scăderea, deși destul de însemnată chiar la procente scăzute (5 %), nu depășește chiar la 30 % limitele impuse unor comprimate (3,6 kg). O creștere a conținutului în pulbere de peste 40% nu se mai reflectă în aceeași măsură asupra rezistenței la presiune ;

— friabilitatea nu este influențată de proporții variabile de pulbere în granule și se menține în general scăzută (0,5 % pierdere) față de prevederile F. Hung. VI (3 %) ;

— durata de dezagregare scade pe măsură ce crește proporția de pulbere, astfel încît la 50% pulbere, durata de dezagregare scade la o treime față de comprimatele prelucrate numai din granule fără pulbere.

În concluzie, se arată că prin variații ale procentajului de pulbere din granulat se poate regla rezistența la presiune și durata de dezagregare.

E. Savopol

STABILIZAREA SUSPENSIILOR DE OXID DE ZINC ȘI TALC, K. E. Schulte, P. Rondewald, Pharmazie, 1967, vol. 6, p. 300—311

Problema stabilizării suspensiilor de oxid de zinc și talc și-a găsit mai multe soluționări, recomandîndu-se ca agenți de suspensie tragacanta (peste 1%), carboximetilceluloza și alginații, metilceluloza, bentonita (1,25 %), hectorita, Veegum, amestecuri de alcool cetilic (3,6%) cu laurilsulfat de sodiu (0,44 %) sau monostearat de gliceril, Betanol, Nonisol 210, unguent Lanette.

Acești agenți de suspensie prezintă însă unele dezavantaje : tragacanta nu este suficient de stabilă față de microorganisme, are structură variabilă după proveniență și conduce la gelificarea suspensiei ; derivații solubili de celuloză și alginații sînt coagulați de electroliți, derivații minerali se manifestă ca schimbători de ioni asupra componentelor solubile, emulgatorii neionogeni care conțin substanțe grase, deși acționează satisfăcător, dau produse necorespunzătoare prevederilor pentru suspensiile de uz extern, care trebuie să fie lipsite de grăsimi.

Pe de altă parte, ceea ce este valabil pentru suspensiile cu o concentrație relativ scăzută de fază insolubilă (16%) nu se poate aplica la suspensiile cu concentrații mai mari (40%).

Autorii au cercetat stabilizarea suspensiilor apoase și alcoolice cu oxid de zinc și talc oficializate în DRF sub denumirile *Lotio alba* și *Lotio alba spirituosa*, experimentînd comportarea tragacantei, metilcelulozei (Tylose SL 400), carboximetilcelulozei (Tylose KN 600), alginatului de polietilenglicol (Kelcoloid), Veegum-ului, Aerosilului și a emulgatorului neionic Emulgade F.

Evaluarea stabilității s-a făcut după volumul stratului de lichid superior, limpede, după 24 de ore, 1 lună și 2 luni de repaus, după comportarea la curgere, consistența sedimentului, aderența pe piele și absența grunjurilor.

La suspensiile preparate cu diferite concentrații de agent de viscozitate s-au adăugat cantități variate de ihtiol, leukihtol și tumenol-amoniu, tanin, fenol, rezorcină zefirol, polisorbat 80, sulf.

Din rezultatele prezentate se ajunge la concluzia că agentul de viscozitate cel mai potrivit este alginatul pe propilenglicol 1 % (deși rezultate satisfăcătoare s-au obținut și cu 0,5—1 % tragacanta, 1—2% metilceluloză și 2—3 % carboximetilceluloză). Prin tratarea substanței insolubile cu alcool stearilic și polisorbat 60 (3 : 1) se evită formarea de sedimente aderente. Aerosilul îngroașe suspensiile, iar produse preparate cu Veegum (0,5—3 %) sînt foarte dependente de modul de prelucrare și depozitare.

Suspensiile preparate cu 0,5—2 % Emulgade F sînt satisfăcătoare, adaosul de fenol sau rezorcină micșorează stabilitatea acestora, iar ihtiolul produce floculare, cu micșorarea sedimentării. Taninul și zefirolul duc la suspensii inutilizabile.

E. Savopol

INFLUENȚAREA ACTIVITĂȚII UNOR PREPARATE DIN ORGANE PRIN STERILIZARE CU OXID DE ETILEN. NOTA II. INFLUENȚA OXIDULUI DE ETILEN ASUPRA FERMENȚILOR PANCREATICI CRISTALIZAȚI, LA STERILIZAREA SUB PRESIUNE, A. Libicky, B. Svobodova, J. Synek, Pharmazie, 1967, vol. 6, p. 311—312

La prelucarea medicamentelor injectabile (soluții apoase sau liofilizate) se preconizează sterilizarea cu oxid de etilen sub presiune. Supunînd sterilizării cu oxid de etilen 11,3 % și bioxid de

carbon, timp de 3, 6, 12, 24 şi 48 de ore, la presiuni de 2, 4 şi 7 atmosfere, soluţii apoase care conţin 12,25 u. tripsină şi 35,95 u. chimotripsină, autorii au obţinut rezultate care indică o scădere a activităţii enzimatice a produselor.

Pentru a elimina influenţa factorilor presiune şi bioxid de carbon, s-au efectuat probe martor fără oxid de etilen. Din rezultatele obţinute reiese că în cursul sterilizării produsele îşi modifică aspectul (se colorează în galben) şi chiar în condiţiile cele mai blînde (2 atm./3 ore) prezintă scăderi de activitate cuprinse între 15 şi 20%. Rezultatele au fost aceleaşi chiar şi atunci cînd s-a înlocuit bioxidul de carbon cu azot.

E. Savopol

DESPRE SOLUBILIZAREA MICELARĂ A SALICILATULUI DE FENIL; LOCALIZAREA ACESTUIA ÎN MICELELE TENSIOACTIVULUI, **E. Ullmann, K. Thoma, R. Romnach**, Pharmazie, 1967, vol. 12, p. 700—703

Problema localizării moleculelor substanţelor în micelele tensioactivilor este considerată de un interes deosebit. Ca model de cercetare s-a folosit solubilizarea salicilatului de fenil în tensioactivi de tip polisorbat, în care porţiunea polietilenglicolsorbitan a fost invariabilă, variind numai acidul gras (oleic, palmitic, stearic, lauric).

Solubilizarea s-a făcut la 70°, timp de 4 ore şi apoi menţinere timp de 4 ore la 20°; excesul de solubilizat a fost separat prin centrifugare şi porţiunea solubilizată a fost determinată spectrofotometric.

Deoarece concentraţia solubilizatului în micele a variat cu greutatea moleculară a porţiunii hidrofobe, se deduce că moleculele de salicilat de fenil se află localizate în nucleu hidrofob al micelei.

Din rezultatele obţinute reise că salicilatul de fenil se dizolvă în soluţia 5% de polisorbat 20(370 mg%), de polisorbat 40(497 mg%), de polisorbat 60(595 mg%) şi de polisorbat 80(876 mg%), în proporţiile trecute între paranteze.

E. Savopol

PERMEABILITATEA ŞI SORBŢIA RECIPIENTELOR DE MATERIAL PLASTIC, **I. H. Flück**, Schweiz. Apoth.-Ztg., 1967, vol. 10, p. 340—348

Utilizarea pe scară tot mai largă a recipientelor din material plastic ridică, între altele, problema permeabilităţii, care este dependentă în parte de fenomenul de sorbţie. Alt factor important îl constituie sorbţia, care mai prezintă şi aspectul pierderilor de substanţă.

La recipiente, permeabilitatea şi sorbţia se manifestă pe suprafeţe şi este dependentă de natura materialului plastic şi a substanţei active. Studiul nu se referă la influenţa modului de închidere, ci discută numai cîteva tipuri reprezentative de materiale plastice.

În prima parte a referatului sînt prezentaţi factorii care stau la baza permeabilităţii: structura chimică şi morfologică a materialului plastic şi diferenţa de concentraţie a mediilor separate de peretele de material plastic.

Tipurile de bază ale materialelor plastice sînt polimerii înalţi ca polietilena, polipropilena, policlorura de vinil, poliacetatul de vinil, derivaţii de celuloză etc. cu greutăţi moleculare cuprinse între 50 000 şi 500 000. Marea reactivitate a monomerilor şi faptul că se pot cupla în homo- sau heteropolimeri explică gama variată a produselor. La acestea se adaugă şi faptul că există posibilitatea ca în constituţia aceluiaşi material să intre diferite tipuri de polimeri în amestecuri variate, precum şi o serie de substanţe ajutătoare, cum sînt diluanţii (substanţe de umplutură), plasticizanţii, stabilizanţii etc.

Cauza principală a traversării peretelui recipientelor de către apă, gaze, radiaţii, microorganisme etc. o constituie diferenţa de concentraţie a mediilor separate de acesta deoarece permeabilitatea este un fenomen activ, în care un rol important îl joacă difuziunea.

Acest fenomen nu poate avea loc dacă structura materialului plastic este omogenă şi compactă. Obişnuit însă, există în masa materialului zone cristaline care se formează în cursul polimerizării, atunci cînd intervin şi forţe van der Waals, precum şi alte forţe. Acestea acţionează din ce în ce mai slab pe măsura modificării structurii şi scăderii temperaturii, rămînînd insule cristaline repartizate neuniform în masa amorfă.

Structura unui material plastic apare neomogenă, existînd macrofibrile, microfibrile şi spaţii goale între acestea. Aceste spaţii dau, în final, materialului plastic un caracter spongios, care permite traversarea sa de către substanţe, dependent de mărimea moleculelor şi a spaţiilor. Astfel, spaţiile intermicelare au dimensiuni de aproximativ 30Å, iar spaţiile între microfibrile şi respectiv între macrofibrile variază între 200 şi 1 000Å. Dacă se ţine seama de dimensiunile unor substanţe active (atropină, stricnină), care nu depăşesc 11 Å, apare evidentă posibilitatea trecerii

acestora din urmă prin peretele materialului plastic. Cifrele prezentate se referă la celuloză, unde aceste dimensiuni sînt cunoscute; la polimerii sintetici dimensiunile spațiilor nu sînt determinate, dar au putut fi evidențiate cu microscopul electronic și în mod experimental pentru gaze.

S-a putut demonstra că permeabilitatea depinde de densitatea materialului, cristalinitatea acestuia și tempratura, fiind suficientă încălzirea la temperatura de sterilizare, pentru ca materialul plastic să permită schimburi cu exteriorul.

E. Savopol

PERMEABILITATEA ȘI SORBȚIA RECIPIENTELOR DIN MATERIAL PLASTIC. II., H. Flück, Schweiz. Apoth.-Ztg., 1967, vol. 11, p. 383—390

În continuarea discutării factorilor care influențează permeabilitatea recipientelor din materiale plastice, autorul se referă la caracterul hidrofil respectiv lipofil al materialelor plastice și rolul acestuia în fenomenele de îmbibare și solvatare.

Îmbibarea are ca prim efect umflarea materialului sub influența vaporilor și este dependentă de polaritatea acestora și de hidrofilia și densitatea materialului plastic. Dacă materialul alterat prin îmbibare intră în contact cu substanțele active, permeabilitatea acestora va fi favorizată numai dacă sînt solubile în agentul de îmbibare. Un alt factor care influențează permeabilitatea este volumul moleculelor: astfel, propanul străbate materialele plastice mai repede decît pentanul, iar moleculele ramificate străbat mai greu decît cele liniare.

Plastifianții, printre care se numără și glicerina, glicolii, esterii acidului fosforic, ftalic sau citric etc., mărind mobilitatea moleculelor din lanțurile de polimeri, măresc în același timp și permeabilitatea. Fenomenul se pare că este mai complicat, deoarece există o concentrație critică a plastifiantului, la care permeabilitatea este maximă. Se dă credit teoriei care explică mărirea permeabilității prin tendința de migrare a plastifianților către suprafețe, pe care le-ar dezorganiza, desființînd stratul superficial protector sau acționînd ca transportori ai substanțelor active cu care se cuplează, prin masa plasticului.

Stabilizanții, obișnuit antioxidanții, compușii organometalici, de exemplu cu staniul, se pare că nu influențează permeabilitatea. Substanțele de umplutură, adăugate în scopul opacifierii flacoanelor, pentru a proteja conținutul de acțiunea radiațiilor luminoase și care sînt de obicei pigmenți (bioxid de titan), pot influența permeabilitatea (de exemplu pentru vaporii de apă). Coloranții, dacă sînt pigmenți, acționează în cazul cînd sînt hidrofili, fixînd apa și creînd spații între lanțurile macromoleculelor, respectiv favorizînd permeabilitatea. Coloranții solubili se pare că nu au nici o acțiune de influențare.

Substanțele care absorb razele U.V., cum sînt salicilatul de fenil, hidroxibenzofenona, hidroxifenilbenzotriazolul etc., diminuează permeabilitatea materialelor plastice transparente față de aceste radiații. Radiațiile ionizante utilizate în scopul sterilizării pot acționa asupra recipientelor de polietilenă, poliamidă, poliuretan, policarbonat, clorură de polivinilviniliden etc., producînd în unele zone o compactizare a moleculelor și respectiv creînd pori în alte zone.

Cu toate acestea, iradierea duce în unele cazuri la avantaje, cum sînt micșorarea permeabilității luminii, datorită degradării structurii cristaline a suprafețelor; permeabilitatea la gaze este și ea micșorată, în unele cazuri, tot datorită iradierii, prin următorul mecanism: sub influența radiațiilor ionizante dublele legături, precum și unele legături între lanțurile laterale se rup, cu formare de noi legături C—C și respectiv cu compactizarea zonelor expuse îndeosebi la suprafață.

Un alt factor care influențează permeabilitatea este desigur grosimea, îndeosebi în ceea ce privește permeabilitatea microorganismelor; astfel, prin pelicule de 40 μm germenii trec, în timp ce prin pelicule de 100 μm (fără pori) trecerea este oprită.

Pentru a diminua permeabilitatea, mai ales atunci cînd aceasta se datorește existenței porilor, se recomandă suprapunerea și sudarea mai multor foi din același material sau din materiale plastice diferite.

În încheiere, sînt prezentate grafice, din care reiese dependența dintre permeabilitate și densitate sau umiditatea relativă, precum și permeabilitatea oxigenului prin diferite materiale (foarte mare la polistirol, poliolefine și policarbonat), a vaporilor de apă (foarte mare la polistirol și policarbonat, dar redusă la poliolefine), a oxidului de etilen (mare la derivații de celuloză, slabă la polietilenă, practic nulă la alcoolul polivinilic) a uleiurilor volatile (mare la polietilenă, policlorură de vinil, mică la celofan).

E. Savopol

SOMMAIRE

Pag

Revue générale

D. Răducanu, Tr. Ciucă — *L'action tératogéne de certains medicaments* . . 449

Travaux originaux, recherches expérimentales

Al. Silberg, Margareta Ruse, Z. Frenkel — *Contribution à l'étude des thiazols (XIX). Synthèses de quelques analogues de la procaïnamide contenant aussi un noyau thiazolique.* 455

E. Grigoresco, M. Lazăr, Minodora Gafencou, G. Gaiță, Constanța Rogojină, Memet Media, Elena Jiduc, Mariana Georgesco, Pierina Teodoru, Doina Gețа — *Méthodes nouvelles en pharmacognosie. La méthode chromatographique, instrument pour la détermination de l'identité et de la structure des substances dans la chimie végétale. L'étude des substances flavoniques* . . 459

V. Dobre, Gr. Maltezeanu — *Recherches pharmacologiques concernant quelques dérivés des acides N, N-bis (2-chloréthyle) — aminobenzoïques II. Dérivés des acides 4-alkylbenzoïques* 467

M. Madgearu, H. Beral, Elena Couciureanu — *Etude des titrages ampérométriques à deux électrodes différentes.* 471

A. Ionică, D. Cachița Cosma, Maria Șeicaru — *Données relativement à l'effet des différentes commutations d'hétéroauxine sur la stimulation de la croissance des plantules de Datura stramonium.* 477

M. Ionesco, G. Rácz, Maria Kelemen, Elisabeta Rácz-Kotila, R. Deac — *L'action diurétique de l'extrait aqueux de Stigmata maydis chez les chiens avec des reins autotransplantés.* 483

R. Zitti, Elena Ioachimesco — *Etude de la flore médicinale spontanée de l'ancien district de Toplița* 489

Technique et rationalisation du travail

Victoria Georgesi, Maria Pop, Aurora Popesco, Lucia Ionesco — *La préparation des suppositoires vaginaux à tourbe minéralisée de Stobor, utilisée dans le traitement des différentes affections gynécologiques* 497

De l'activité des filiales de l'Union des Sociétés de Sciences Médicales, Section de pharmacie

Comptes rendus

Annonces

INHALT

Seite

Allgemeinreferate

D. Răducanu, Tr. Ciucă — *Teratogene Wirkung gewisser Medikamente* . 449

Originalbeiträge, Experimentalforschungen

Al. Silberg, Margareta Ruse, Z. Frenkel — *Zur Erforschung der Thiazole (XIX). Herestellung von Prokainamidanalogen mit einem Thiazolkern in ihrer Zusammensetzung* 455

E. Grigorescu, M. Lazăr, Minodora Gafencu, G. Gaiță, Constanța Rogojină, Memet Media, Elena Jiduc, Mariana Georgescu, Pierina Teodoru, Doina Gheța — *Neue Methoden in der Pharmakognosie. Die chromatographische Methode, ein Mittel zur Bestimmung der Identität und der Struktur von Stoffen in der Pflanzenchemie. Untersuchung der Flavonstoffe.* 459

V. Dobre, Gr. Maltezeanu — *Pharmakologische Untersuchungen zu einigen N, N-bis (2 Chloräthyl) Aminobenzoeabkömmlingen. II. 4-Alkylbenzoesäureabkömmlinge.* 467

M. Madgearu, H. Beral, Elena Cuciureanu — *Über ampèremetrische Bestimmungen an zwei verschiedenen Elektroden* 471

A. Ionică, D. Cachița Cosma, Maria Șeicaru — *Angaben zur stimulierenden Wirkung der verschiedenen Heteroauxinkommutationen auf das Wachstum der Datura stramonium-Plantulen.* 477

M. Ionescu, C. Rácz, Maria Kelemen, Elisabeta Rácz-Kotilla, R. Deac — *Die diuretische Wirkung des wässrigen Extraktes von* S t i g m a t a m a y d i s *bei Hunden mit autotransplantierten Nieren* 483

R. Zitti, Elena Ioachimescu — *Die wildwachsenden Heilpflanzen im ehemaligen Rayon Toplița* 489

Technik und Arbeitsrationalisierung

Victoria Georgesi, Maria Pop, Aurora Popescu, Lucia Ionescu — *Zubereitung von Scheidenzäpfchen mit mineralisiertem Stobortorf zur Behandlung verschiedener Frauenkrankheiten* 497

Aus der Tätigkeit der Zweigstellen des Verbandes der Gesellschaften für medizinische Wiesserschaften, Sektion Pharamzie

Referate

Ankündigungen

CONTENTS

Page

General reports

D. Răducanu, Tr. Ciucă — *Teratogenic action of some drugs* 449

Original contributions, experimental studies

Al. Silberg, Margareta Ruse, Z. Frenkel — *Contributions to the study of thiazoles (XIX). Synthesis of analogs of procainamide containing a thiazole nucleus* 455

E. Grigorescu, M. Lazăr, Minodora Gafencu, G. Gaiță, Constanța Rogojină, Memet Media, Elena Jiduc, Mariana Georgescu, Pierina Teodoru, Doina Gheța — *New methods in pharmacognosia. Chromatography in the determination of identity and structure of substances in vegetal chemistry. The study of flavones.* 459

V. Dobre, Gr. Maltezeanu — *Pharmacological studies on some derivatives of N, N-bis (2-chloracethyl) amino-benzoic acids. (II) Derivatives of 4-alkylbenzoic acids.* 467

M. Madgearu, H. Beral, Elena Cuciureanu — *Studies on amperometric titration with two different electrodes* 471

A. Ionică, D. Cachița Cosma, Maria Șeicaru — *Data concerning the effect of various comutants of heteroauxine on the stimulation of growth of Datura stramonium plantulae* 477

M. Ionescu, G. Rácz, Maria Kelemen, Elisabeta Rácz-Kotilla, R. Deac — *The diuretic action of the aqueous extract from Stigmata maydis in dogs with auto-grafted kidneys* 483

R. Zitti, Elena Ioachimescu — *The study of spontaneous medicinal flora in the Toplița area* 489

Technique and work rationalization

Victoria Georgesi, Maria Pop, Aurora Popescu, Lucia Ionescu — *Preparation of vaginal suppositories with mineralized peat from Stobor, employed in the treatment of various gynecological disturbances* 497

From the Activity of the Union of the Societies of Medical Sciences, The Section of Pharmacy

Reviews

Surveys

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR ÉS DOKUMENTÁCIÓS KÖZPONT 1883

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты

Стр.

Д. Рэдукану, Т. Чукэ — *Тератогенное действие некоторых медикаментов* . . 449

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

А. Зильберг, Маргарета Русе, З. Френкель — *К вопросу исследования тиазолов* (*XIX*). *Синтез некоторых аналогов прокаинамида, содержащих также и тиазоловое ядро* 455

Е. Григореску, М. Лазэр, Минодора Гафенку, Г. Ганцэ, Констанца Рогожинэ, Мемет Медия, Елена Жидук, Мариана Джорджеску, Пиерина Теодору, Дойна Геца — *Новые методы в фармакогнозии. Хроматография на бумаге — метод определения идентичности и структуры в химии растительных веществ. Исследование флавоновых веществ* 459

В. Добре. Г. Малтезяну — *Фармакологическое исследование некоторых производных N, N-бис* (*2 хлоретил*) *аминобензойных кислот. Сообщение II. Производные 4-алкилбензойных кислот* 467

М. Маджару, Х. Бераль, Елена Кучуряну — *Исследование амперометрических титрований с использованием 2 различных электродов* 471

А. Ионика, Д. Какица-Косма, Мария Шейкару—*Данные относительно действия различных перемещений гетероауксина на стимулирование роста растений* Datura Stramonium 477

М. Ионеску, Г. Рач, Мария Келемен, Елисабета Рач-Котилла, Р. Деак — *Диуретическое действие водной вытяжки* Stigmata maydis *у собак с аутопересаженными почками* 483

Р. Зитти, Елена Иоакимеску — *Исследование дикорастущей лекарственной флоры в б. районе Топлица* 489

Техника и рационализация труда

Виктория Джорджеси, Мария Поп, Аурора Попеску, Лучия Ионеску — *Приготовление влагалищных шариков из минерализованного торфа ,,Стобор'', применяемых для лечения различных гинекологических заболеваний* . . . 497

Из деятельности фармацевтических отделений филиалов Объединения обществ фармакологических наук

Рефераты

Объявления

1968 NOV 28

FARMACIA 8/1968

SUMAR

Pag.

Referate generale

D. Răducanu, Tr. Ciucă — *Acțiunea teratogenă a unor medicamente* . . . 449

Lucrări originale, cercetări experimentale

Al. Silberg, Margareta Ruse, Z. Frenkel — *Contribuții la studiul tiazolilor (XIX). Sintezele unor analogi ai procainamidei conținînd și un nucleu tiazolic.* 455

E. Grigorescu, M. Lazăr, Minodora Gafencu, G. Gaiță studenți : Constanța Rogojină, Memet Media, Elena Jiduc, Mariana Georgescu, Pierina Teodoru, Doina Gheța — *Metode noi în farmacognozie. Metoda cromatografică, instrument pentru determinarea identității și structurii substanțelor în chimia vegetală. Cercetarea substanțelor flavonice.* 459

V. Dobre, Gr. Maltezeanu — *Cercetări farmacologice asupra unor derivați ai acizilor N,N-bis (2-cloretil) -aminobenzoici. II. Derivați ai acizilor 4-alchilbenzoici.* 467

M. Madgearu, H. Beral, Elena Cuciureanu — *Studiul titrărilor amperometrice la 2 electrozi diferiți* 471

A. Ionică, D. Cachița Cosma, Maria Șeicaru — *Date privind efectul diferitelor concentrații de heteroauxină asupra stimulării creșterii plantulelor de Datura strammonium.* 477

M. Ionescu, G. Rácz, Maria Kelemen, Elisabeta Rácz-Kotilla R. Deac — *Acțiunea diuretică a extractului apos de Stigmata maydis la cîini cu rinichi transplantați.* 483

R. Zitti, Elena Ioachimescu — *Studiul florei medicinale spontane din fostul Raion Toplița.* 489

Tehnică și raționalizarea muncii

Victoria Georgesi, Maria Pop, Aurora Popescu, Lucia Ionescu — *Prepararea supozitoarelor vaginale cu turbă mineralizată de Stobor, folosite în tratamentul diferitelor afecțiuni ginecologice.* 497

Din activitatea societăților de farmacie

Anunțuri

Referate

„Taxele poștale plătite în numerar conform aprobării D.G.P., nr. 10/5685/1967"

I. P. Informația — c. 5573

41 500

Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct : prof. E. CIONGA
Secretari de redacție: farm. ȘT. TĂMĂȘDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

9

Septembrie 1968

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Redacția : București, str. Progresului nr. 8—10, sector VII, Telef. 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenția cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăților de Științe Medicale publică un număr de 20 de reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecție a revistelor care vă interesează abonați-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	TITLUL REVISTEI	Nr. de apariții anuale	Costul unui abonament anual
1.	Chirurgia	12	120
2.	Dermato-Venerologia	6	60
3.	Farmacia	12	72
4.	Fiziologia normală și patologică	6	72
5.	Ftiziologia	6	60
6.	Igiena	12	96
7.	Medicina internă	12	108
8.	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9.	Morfologia normală și patologică	6	72
10.	Munca sanitară	12	36
11.	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12.	Obstetrica și Ginecologia	6	72
13.	Oftalmologia	4	40
14.	Oncologia și Radiologia	6	72
15.	Oto-Rino-Laringologie	4	40
16.	Pediatria	6	48
17.	Revista sanitară militară	6	48
18.	Spitalul	4	32
19.	Stomatologia	6	60
20.	Viața medicală	24	144

Nu se fac abonamente prin factorii poștali, iar publicațiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioșcuri de difuzare a presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1969 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat și integral costul lor.

Abonamentele se primesc la filialele U.S.S.M., între 15 septembrie și 15 decembrie 1968.

Instituțiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o trimit prin filialele U.S.S.M., în aceeași perioadă, cu obligația de a achita costul acestora în trim. I, 1969, indicînd în comandă contul de virament al instituției respective.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

FARMACIA

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 9 SEPTEMBRIE 1968

[stamp]

Chimioterapice antituberculoase

EM. MANOLESCU
Lucrare efectuată în laboratorul de farmacologie, Facultatea de medicină, București

Începuturile chimioterapiei tuberculozei sînt legate de numele lui Waksman, care, în anul 1944, demonstrează efectul streptomicinei *in vitro* față de bacilul Koch. Primele cazuri de tuberculoză tratate cu streptomicină (1945) au dovedit eficacitatea antibioticului, stîrnind un deosebit entuziasm : pentru prima dată bolnavi gravi cu meningită tuberculoasă au putut fi salvați.

O dată cu streptomicina a fost descoperită și acțiunea antituberculoasă a PAS, urmată apoi de izoniazidă (1952), cicloserină (1955), viomicină (1956), etionamidă (1960), etambutol (1961) ș.a.

Chimioterapicele au schimbat fundamental tratamentul tuberculozei, reducînd foarte mult indicațiile colapsoterapiei medicale și lărgind indicațiile chirurgicale de exereză. În același timp, ele au modificat favorabil evoluția, prognosticul și epidemiologia bolii. Cu toate acestea, există încă numeroase probleme nerezolvate, datorită specificului afecțiunii și terapiei ei. Astfel, tratamentul de lungă durată (18 luni — 2 ani), inconsecvența unor bolnavi de a se trata sistematic și mai ales apariția din ce în ce mai frecventă a tulpinilor de bacili rezistente la unul sau la mai multe antituberculoase ridică, în numeroase cazuri, probleme foarte dificile de terapeutică.

Spre deosebire de epoca anterioară chimioterapiei, în prezent majoritatea cazurilor se vindecă sau se stabilizează. Pe de altă parte, există însă o serie de bolnavi cu leziuni extinse cu bacili polirezistenți și la care nu se poate, prin chimioterapie sau terapie chirurgicală, să se rezolve procesul infecțios, reușind doar o încetinire în evoluție, o prelungire

a vieții. Acestea sînt așa-zisele cazuri hipercronice, în majoritate eliminatori de bacili, deci cu potențial de contagiune.

Toate tuberculostaticele folosite astăzi au efecte bacteriostatice, nu pot deci suprima complet infecția, aceasta revenind tot mijloacelor naturale de apărare ale organismului. Un alt inconvenient este și toxicitatea relativ ridicată a numeroaselor chimioterapice, mai ales datorită utilizării lor pe perioade mari de timp.

Apariția chimiorezistenței, mai ales față de medicamentele folosite în mod curent de mai mulți ani, impune utilizarea altor chimioterapice noi. Situația devine extrem de dificilă la bolnavii hipercronici, care au utilizat succesiv toate sau aproape toate chimioterapicele. Tuberculostaticele active și puțin toxice fiind folosite pe scară largă sînt de regulă inactive în cazurile vechi, iar chimioterapicele noi apărute, față de care micobacteriile sînt încă sensibile, au, de obicei, activitate redusă și toxicitate ridicată.

Ținînd seama de aceste considerente, apare evidentă necesitatea obținerii de noi compuși, care, teoretic, ar trebui să îndeplinească mai multe condiții : activitate ridicată, eficacitate în formele rezistente la alte substanțe, acțiune bactericidă, să determine cît mai încet sau de loc instalarea rezistenței microbiene, să aibă o toxicitate cît mai redusă. Acest chimioterapic „ideal“ nu s-a găsit încă. Lipsa lui este în parte suplinită prin asocierea de mai multe chimioterapice cu mecanisme de acțiune diferite, obținîndu-se, prin aceasta, o sumare a efectelor terapeutice, întîrzierea apariției chimiorezistenței și reducerea manifestărilor secundare și toxice. Practic, în terapia modernă a tuberculozei, asocierea tuberculostaticelor este obligatorie în majoritatea cazurilor.

În funcție de criteriul terapeutic, tuberculostaticele se împart de obicei în majore și minore sau de releu. O clasificare mai completă în funcție, atît de eficiența terapeutică, cît și de toxicitate este următoarea :

Tuberculostatice de categoria I (cu eficacitate ridicată) :

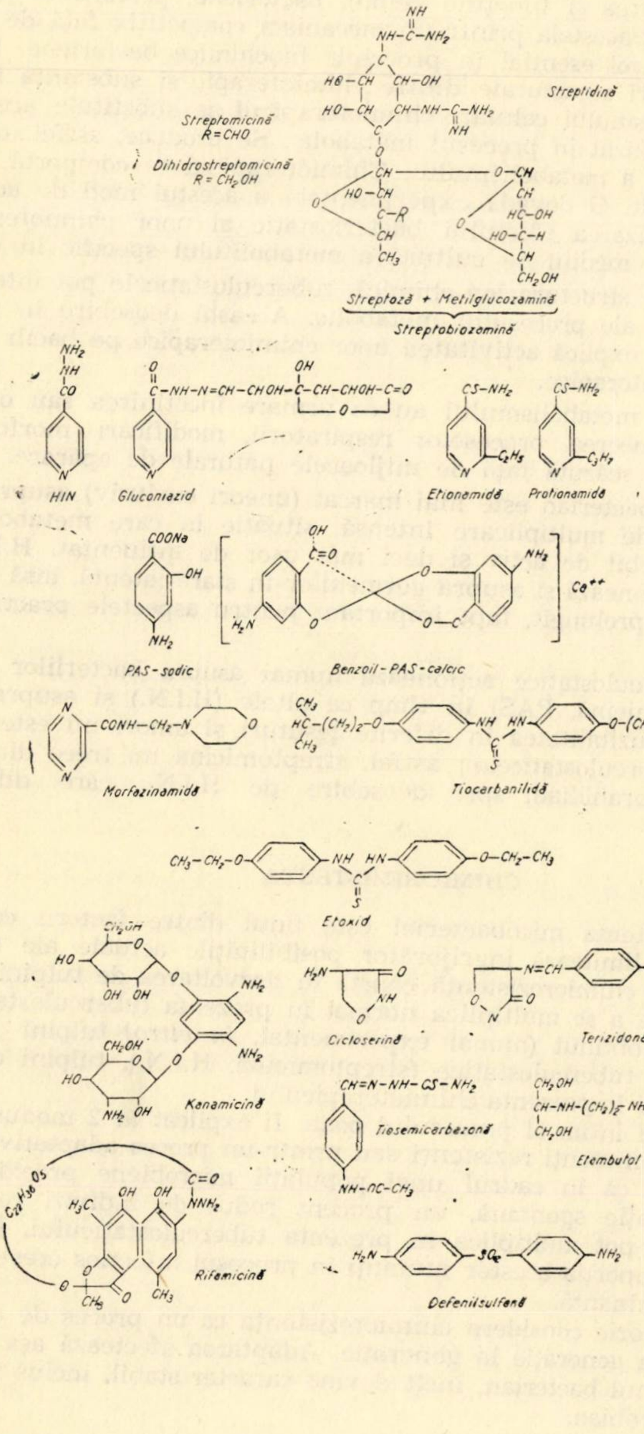
— Hidrazida izonicotinică (H.I.N.).
— Streptomicina.
— Etionamida și protionamida.

Tuberculostatice de categoria a II-a (cu eficacitate medie și toleranță redusă) :

— Acidul paraaminosalicilic (PAS).
— Tiocarbanilida.
— Etambutol.
— Cicloserina.
— Kanamicina.
— Capreomicina.
— Pirazinamida.
— Morfazinamida.

Tuberculostatice de categoria a III-a (cu eficacitate redusă și toxicitate ridicată) :

— Tiosemicarbazonele.
— Viomicina.
— Rifamicina.
— Tetraciclinele.
— Neomicina.
— Streptovaricinele.
— Sulfonele.


Streptidină
Streptomicină
R = CHO
Dihidrostreptomicină
R = CH2OH
Streptoză + Metilglucozamină
Streptobiozamină
HIN
Gluconiazid
Etionamidă
Protionamidă
PAS - sodic
Benzoil - PAS - calcic
Morfazinamidă
Tiocarbanilidă
Etoxid
Cicloserină
Terizidonă
Kanamicină
Tiosemicarbazonă
Etambutol
Rifamicină
Defenilsulfonă

Mecanismul acțiunii tuberculostatice. Substanțele tuberculostatice modifică multiplicarea și funcțiile celulei bacteriene, perturbînd procesele metabolice ale acesteia printr-un mecanism competitiv față de anumite substanțe cu rol esențial în procesele biochimice bacteriene. Datorită unor asemănări structurale dintre chimioterapic și substanța indispensabilă metabolismului celular, chimioterapicul se substituie acesteia, fără a putea fi utilizat în procesul metabolic. Se produce, astfel, o blocare sau o viciere a metabolismului. Chimioterapicul se comportă, deci, ca un antimetabolit. O dovadă experimentală a acestui mod de acțiune constă în antagonizarea efectului bacteriostatic al unor chimioterapice prin adăugarea în mediul de cultură a metabolitului specific în exces.

În funcție de structura lor chimică, tuberculostaticele pot interveni în puncte diferite ale procesului metabolic. Această deosebire în mecanismul de acțiune explică activitatea unor chimioterapice pe bacili rezistenți la alte chimioterapice.

Perturbările metabolismului au ca urmare încetinirea sau oprirea multiplicării, reducerea proceselor respiratorii, modificări morfologice variate, rezistență scăzută față de mijloacele naturale de apărare.

Efectul antibacterian este mai marcat (uneori exclusiv) asupra germenilor în faza de multiplicare intensă, situație în care metabolismul celular este deosebit de activ și deci mai ușor de influențat. H.I.N. și streptomicina acționează și asupra germenilor în stare latentă, însă numai după un contact prelungit, fapt important pentru aspectele practice ale terapeuticii.

Unele tuberculostatice acționează numai asupra bacteriilor extracelulare (streptomicină, PAS) în timp ce altele (H.I.N.) și asupra celor intracelulare. Difuzibilitatea în diferite țesuturi și umori nu este la fel pentru toate tuberculostaticele ; astfel, streptomicina nu trece din sînge în lichidul cefalorahidian, spre deosebire de H.I.N., care difuzează foarte ușor.

CHIMIOREZISTENȚA

Chimiorezistența micobacteriei este unul dintre factorii cei mai importanți care limitează îngrijorător posibilitățile actuale ale chimioterapiei. Această chimiorezistență constă în dezvoltarea de tulpini bacteriene capabile de a se multiplica normal în prezența tuberculostaticului. Mai mult, s-au obținut (numai experimental, *in vitro)* tulpini „dependente" de unele tuberculostatice (streptomicină, H.I.N.), tulpini care nu se dezvoltau decît în prezența chimioterapicului.

Mecanismul intim al procesului poate fi explicat în 2 moduri : prin selecționarea de mutanți rezistenți sau printr-un proces adaptativ. Prima teorie consideră că în cadrul unei populații microbiene preexistă sau apar, prin mutație spontană, un procent redus de indivizi rezistenți, singurii care se pot multiplica în prezența tuberculostaticului. În timp, prin selecție, proporția acestor mutanți în procesul infecțios crește, devenind treptat dominantă.

Cealaltă teorie considera chimiorezistența ca un proces de adaptare metabolică de la generație la generație. Adaptarea afectează așa de profund metabolismul bacterian, încît devine caracter stabil, inclus în bagajul ereditar microbian.

Instalarea chimiorezistenței este favorizată de o serie de factori, printre care : tipul de micobacterie, numărul mare de elemente bacilare, leziunile cavitare, inactivatorii rapizi de H.I.N., tipul tuberculostaticului (rezistența apare mai ușor la H.I.N. decît la streptomicină). Importanță deosebită în instalarea chimiorezistenței prezintă corectitudinea tratamentului (dozare adecvată, nivel sanguin activ, continuitatea și durata tratamentului și mai ales utilizarea unei asocieri de chimioterapice, alese în funcție de sensibilitatea germenilor, stabilită prin antibiogramă).

EFECTE SECUNDARE

În aprecierea progresului realizat prin chimioterapice trebuie considerate și aspectele negative, reprezentate de efectele secundare specifice, produse direct de substanțele antituberculoase asupra macroorganismului, sau efecte nespecifice, indirecte, urmare a acțiunii terapeutice sau de sensibilizare. Datorită tratamentului de lungă durată și toleranței relativ reduse a multor tuberculostatice, incidența fenomenelor secundare este destul de ridicată pentru a constitui o problemă principală în terapia actuală a tuberculozei. Din fericire, cele mai multe efecte secundare constau în tulburări lipsite de gravitate, care dispar, se ameliorează în cursul tratamentului sau pot fi corectate cu o medicație simptomatică sau metabolică.

În general, fenomenele secundare sînt mai marcate la indivizi tarați cu deficiențe ale funcțiilor de excreție și metabolizare. Aceste fenomene mai depind și de natura tuberculostaticului (mai marcate la cele de ordinul II sau III), de doza zilnică, durata tratamentului, tipul de asociere etc.

Deși, în linii mari, toate tuberculostaticele pot produce același complex de fenomene secundare, fiecare chimioterapic este caracterizat printr-un anumit tip de manifestări (polinevrite la H.I.N., tulburări acusticovestibulare la streptomicină, tulburări digestive la PAS și etionamidă).

Utilizarea judicioasă a tuberculostaticelor, bazată pe urmărirea atentă a bolnavului, cunoașterea farmacologiei substanțelor și experiența clinică a medicului asigură reducerea considerabilă a incidenței și gravității efectelor secundare.

CARACTERISTICILE PRINCIPALELOR TUBERCULOSTATICE

Hidrazida acidului izonicotinic (H.I.N. ; Izoniazidă) este cel mai important tuberculostatic, datorită activității ridicate (de 10 ori mai mare ca a streptomicinei), toleranței foarte bune, toxicității relativ reduse, difuzibilității mari (activ și intracelular), absorbției digestive bune.

Rezistența microbiană este încrucișată cu alți compuși care au în structura lor gruparea carboxihidrazidă. Datorită asemănării structurale cu H.I.N., unii compuși hidrazidici cu acțiune antidepresivă (IMAO) pot produce instalarea rezistenței față de H.I.N., deși, în majoritate acești compuși sînt lipsiți de efecte tuberculostatice.

Tulpinile rezistente la H.I.N. sînt în general mai puțin virulente și au un potențial infectant mai redus.

Tabelul 1

	H.I.N.	Streptomicină	Dihidrostreptomicină	Etionamidă	PAS	Cicloserină	Etambutol	Kanamicină	Pirazinemidă Morfozinamidă	Capreomicină	Tiocarbanilidă	Tiosemicarbazonă	Viomicină	Rifamicină	Sulfone
Tulburări digestive				++++	++		+		+		+	+			+
Hepatotoxicitate				+			++					+		+	++
Toxicitate renală		±	±	·	·			+±	++	+	±	+	+		+
Tulburări hematologice		±	±		+							++			++
Tulburări labirintice		+++	+					+					+	+	
Tulburări auditive		++	+++					+++		++			+++		
Tulburări psihice				++		++									
Fenomene de excitație, convulsii	±			±		+++						+			
Polinevrite	+			++		+	++		++			+			
Tulburări electrolitice					+								+		
Accidente alergice		++	+							+	+	+	+		++
Tulburări cutanate și mucoase	+			++		+			+						
Tulburări endocrine	+			++	++				+		±	+			

În organism H.I.N. este inactivată prin acetilare și se elimină, în majoritate, pe cale renală. Inactivarea este diferită de la individ la individ (inactivatori lenți și rapizi), acest fapt avînd unele consecințe terapeutice ; frecvența mai mare a accidentelor la inactivatorii lenți și necesitatea unei posologii mai ridicate la cei rapizi.

Efectele secundare sînt rare la dozele uzuale terapeutice și în general lipsite de gravitate. La supradozări, la inactivatorii lenți, bolnavi cu tare renale, hepatice, la cei cu fenomene de excitație a sistemului nervos central, epileptici pot apărea mai ușor unele efecte secundare : insomnie, cefalee, amețeli, hiperreflectivitate (eventual convulsii), polinevrite, tulburări vegetative variate, manifestări alergice, fotosensibilizare. Aceste fenomene sînt reduse ca incidență și gravitate prin asociere cu piridoxină (vitamina B_6). Se pare că H.I.N. mărește eliminarea renală de vitamină B_6 și se comportă ca un antimetabolit față de această vitamină. Frecvent H.I.N. produce o creștere ponderală, ca urmare a stimulării apetitului și a efectelor anabolizante produse prin acțiune asupra formațiunilor vegetative centrale.

Derivați ai H.I.N. Sintetizați în scopul obținerii de compuși mai activi, diverșii derivați ai H.I.N. încercați pînă acum nu s-au arătat superiori din punct de vedere terapeutic. Unii derivați au fost obținuți din cuplarea cu o moleculă glucidică (amiloniazid și gluconiazid), alții cu o moleculă de streptomicină sau PAS, (streptoniazid, pasiniazid) sau cu o moleculă a unui constituent normal al bacilului Koch [aldehida crotonică (crotilidenizoniazid)].

Streptomicina, antibiotic din *Streptomices griseus* are caracter bazic și se folosește sub formă de săruri, de obicei sulfat sau pantotenat. Spre deosebire de majoritatea tuberculostaticelor, streptomicina este activă și față de alți germeni (bacili gram-negativi, coci și bacili grampozitivi). Rezistența se instalează mai lent și este mai puțin pronunțată în comparație cu cea produsă de H.I.N. Streptomicina prezintă rezistență încrucișată cu kanamicina și viomicina.

Datorită absorbției orale foarte reduse, se administrează de obicei pe cale intramusculară. Dozele terapeutice (1 g) asigură concentrații active între 6 și 10 ore de la administrare.

Difuziunea este redusă (nu pătrunde în lichidul cefalorahidian, pleură, peritoneu etc.) și nu acționează decît asupra germenilor extracelulari. Eliminarea este predominant urinară, fiind redusă în insuficiențe renale.

Ca efecte secundare, streptomicina poate determina fenomene de intoleranță locală (dureri la locul injectării), avînd intensități variabile, în funcție de puritatea produsului. Administrată în seroase, poate determina fenomene de iritație ale acestora.

Fenomenele alergice apar mai ales prin aplicarea locală repetată (frecvente la personalul medical sau în industrie) și constau în : dermite, stomatite, conjunctivite etc. Streptomicina este o substanță histaminoliberatoare, putînd provoca, prin acest mecanism, cefalee, parestezii, tulburări vasomotorii, hipotensiune, lipotimii.

Tulburările vestibulare constînd în amețeli, nistagmus sînt în general reversibile o dată cu încetarea tratamentului.

Tulburările acustice (surditate) mai rare sînt precedate de cele vestibulare și, spre deosebire de aceasta, sînt ireversibile. S-au semnalat

tulburări de auz și la copiii născuți de mame care au făcut tratamente cu streptomicină în timpul sarcinii.

Accidente renale (albuminurie, cilindrurie) apar de obicei la cei care au avut leziuni anterioare (sînt de obicei reversibile).

Dozele mari de streptomicină, administrate intraperitoneal sau intrapleural în timpul intervențiilor chirurgicale, resorbindu-se repede, dau concentrații sanguine ridicate și pot produce efecte curarizante cu fenomene de insuficiență respiratorie. Efectul este sinergic cu cel al d-tubocurarinei și este antagonizat de prostigmină și de Ca^{++}.

Dihidrostreptomicina se aseamănă foarte mult ca acțiune cu streptomicina ; produce mai rar fenomene de sensibilizare și are o toleranță locală mai bună. Dezavantajul principal, toxicitatea predominant acustică (surditate ireversibilă), care poate apărea chiar după tratamente de scurtă durată, au dus la limitarea utilizării sale în terapeutică și în multe țări chiar la interzicere. Dihidrostreptomicina rămîne indicată doar în puținele cazuri care necesită neapărat un tratament cu streptomicină și care au intoleranță față de acest antibiotic.

Pantotenatul de streptomicină. S-a constatat că streptomicina sub formă de sare cu acidul pantotenic prezintă o toxicitate acută mult mai mică decît sub formă de sulfat. Toxicitatea clinică acustico-vestibulară este influențată însă într-o măsură mai redusă. Totuși, pantotenatul de streptomicină este superior sulfatului, avînd, față de acesta, o toxicitate redusă și toleranță locală și generală mai bună. Se folosește sub formă de amestec 20% pantotenat și 80% sulfat (Strepancil, Streptothenat). Observații făcute pe un lot mare de bolnavi în Clinica de ftiziologie a Spitalului „Filaret" au arătat superioritatea netă a pantotenatului de streptomicină față de sulfat, atît din punctul de vedere al ototoxicității, cît și al toleranței locale și generale.

Pantotenatul de dihidrostreptomicină nu are nici un avantaj față de sulfatul de dihidrostreptomicină.

Etionamida este un derivat tioamidic cu activitate tuberculostatică intermediară între cea a H.I.N. și a streptomicinei. Se presupune că substanța este activată în organism, dat fiind efectul mai mare *in vivo* decît *in vitro*. Etionamida produce rar rezistență încrucișată cu H.I.N., este activă față de germenii rezistenți la alte tuberculostatice (în afară de tiosemicarbazone), se absoarbe bine, determină concentrații sanguine ridicate.

Rezistența la etionamidă apare după luni de tratament, putînd fi mult întîrziată prin asociere cu un alt tuberculostatic.

Față de H.I.N., etionamida are dezavantajul unor efecte secundare mai marcate, dintre care cele digestive predomină (inapetență, grețuri, vărsături, colici intestinale, diaree). Aceste manifestări sînt foarte frecvente în cazul administrării orale (părăsită) și mult mai reduse după administrare rectală și mai ales intravenoasă (perfuzii).

Alte efecte secundare, mai rare, sînt : tulburări hepatice, psihice (depresie), nevrite, parestezii. Tulburările cutanate se întîlnesc mai frecvent decît la H.I.N.

Protionamida este tot o tioamidă apropiată structural de etionamidă, cu toleranță mai bună (în special digestivă). Este utilă la bolnavii cu

intoleranță la etionamidă care prezintă însă rezistență încrucișată cu etionamida.

PAS (acid paraaminosalicilic). Deși este primul tuberculostatic folosit în terapeutică, ocupă încă un loc important în chimioterapia modernă. Folosit de obicei sub formă de sare sodică, se administrează *per os* sau mai ales intravenos (perfuzii). Are avantajul că rezistența se instalează tardiv, iar asociat cu H.I.N., pe lîngă faptul că întîrzie foarte mult apariția formelor rezistente, împiedică și acetilarea H.I.N. Administrarea orală are dezavantajul unei toleranțe reduse (în special digestive). Perfuziile au avantajul unei toleranțe mai bune, realizînd, în același timp, concentrații sanguine mai mari de PAS activ (neacetilat) și liber (nelegat de proteine).

Fenomenele secundare predominante sînt cele digestive (anorexie, dureri epigastrice, grețuri, vărsături, diaree, colici, redeschiderea de ulcere gastroduodenale). În afară de aceasta, pot apărea fenomene alergice, hipoprotrombinemie, tulburări hidrominerale, tulburări endocrine.

PAS este principalul tuberculostatic de asociere al chimioterapicelor majore, în prezent înlocuit parțial de etionamidă.

Benzoil-PAS-calcic este un derivat cu absorbție digestivă mai prelungită și cu toleranță mai bună.

Cicloserina (Tebemicina), antibiotic din *Streptomices orchidaceus*, în prezent obținut sintetic, este activă numai la anumite specii animale (om, maimuță), deoarece la celelalte specii nu se pot obține concentrații sanguine suficient de ridicate. Cicloserina este utilă în formele vechi de tuberculoză cu germeni rezistenți la tuberculostaticele majore. Trebuie utilizată cu multă prudență, datorită fenomenelor secundare nervoase : stări de depresie sau mai ales excitație evoluînd pînă la delir și convulsii.

Terizidona este un derivat de cicloserină cu activitate similară și efecte toxice mai reduse.

Etambutolul este un chimioterapic relativ nou, complet diferit structural de celelalte tuberculostatice, avînd avantajul că nu prezintă rezistență încrucișată cu acestea. Deși nu are o activitate foarte marcată, este puțin toxic, fiind util în formele rezistente. Ca efect secundar mai frecvent se întîlnește nevrita optică, reversibilă la reducerea dozelor.

Kanamicina (rezistomicină) este un antibiotic obținut din *Streptomyces kanamiceticus*, avînd efecte comparabile cu ale streptomicinei. Este activă în cazurile rezistente la H.I.N., PAS și parțial în cele rezistente la streptomicină. Are dezavantajul toxicității ridicate acusticovestibulare și renale. Kanamicina este indicată în formele vechi rezistente la alte tuberculostatice.

Pirazinamida (Piraldina), chimioterapic activ, cu toxicitate hepatică pronunțată, și de aceea cu utilizare restrînsă, fiind indicată în asociere la cazurile rezistente față de alte tuberculostatice.

Morfazinamida, asemănătoare cu pirazinamida, are o toleranță mai bună, însă și o activitate mai redusă.

Capreomicina este un antibiotic din *Streptomyces capreolus* activ în formele rezistente la tuberculostaticele majore. Prezintă rezistență încrucișată cu viomicina și kanamicina. Efectele secundare (renale, auditive și prin eliberarea de histamină) sînt relativ rare.

Tabelul II

Chimioterapice antituberculoase

Denumirea internațională sau uzuală	Denumirea comercială	Forma de administrare	Doza zilnică (medie)	Observații
Hidrazida acidului izonicotinic	H.I.N. Izoniazid Rimifon	Comprimate a 50 mg Fiole a 250 mg	5–10 mg/kilocorp	
Sulfat de streptomicină		Flacoane a 1 g	1 g, intramuscular	
Pantotenat de streptomicină	Strepancil Streptothenat	Flacoane a 1 g	1 g, intramuscular	
Sulfat de dihidrostreptomicină		Flacoane a 1 g	1 g, intramuscular	Toxic acustic ireversibil
Dihidrostreptomicină pantotenat	Dihidrothenat	Flacoane a 1 g	1 g, intramuscular	
Etionamide	Nizotin Trecator Amidazin	Comprimate a 200 mg Supozitoare a 500 mg Fiole a 500 mg	500-2 000 mg, oral ; 1 500–3 000 mg, rectal ; 500 mg, intravenos	Oral intoleranță digestivă marcată, mai redusă rectal, bine tolerată în perfuzie
Protionamida 1 321 Th.	Trevintix	Drajeuri a 125 – 250 mg	500–750 mg	
Paraaminosalicilat de sodiu (PAS)	Pasalon Aminox Aminacil	Flacoane a 2,70 15–27–250–500 mg, pentru prepararea soluției 3 %	15–30 g, i.v.	Perfuzii intravenos lent 15g o dată ; se poate repeta la 12 ore
		Drajeuri a 500 mg	12–16 g, per oral	
Benzoil-PAS-calcic	B-PAS-calcic Benzocyl	Comprimate a 500 mg	8–12 g, oral	
Cicloserină	Tebemicină Farmiserină Seromicină	Comprimate a 250 mg	0,5–1 g, oral	Se începe cu doze mici pentru a tatona toleranța
Etambutol	Myambutol	Comprimate a 250–500 mg	25–50 mg/kilocorp oral	
Kanamicină	Rezistomicină Kantrex	Fiole a 0,5–1 g	0,5–1 g, intramuscular, intravenos local	
Pirazinamidă	Piraldină	Comprimate a 500 mg	2–4 g, oral	
Morfazinamidă	Piazolină Pyazofolină	Comprimate a 500 mg	2–3 g, oral	

(continuare *tabel I*)

Denumirea internaţională sau uzuală	Denumirea comercială	Forma de administrare	Doza zilnică (medie)	Observaţii
Capreomicină	Kaprostat	Fiole a 1 g	1 g, intramuscular	
Tiocarbanilidă	Izoxyl	Comprimate a 500 mg	100 mg/kilocorp, oral	
Tiosemicarbazonă	Tebezon Conteben TB_1	Comprimate a 50 mg Pudră	150–200 mg oral Local	
Viomicină pantotenat	Pantoviocin Viocin Viotenat	Flacoane a 1 g	1 g, intramuscular, intravenos Local	
Rifamicină	Rifocine	Soluţie injectabilă Flacoane a 125–250 mg	500 mg, intramuscular	
		Fiole a 83 mg	250 mg, local	

Tiocarbanilida (Izoxil) este un derivat disubstituit al tioureei cu activitate comparabilă cu a PAS şi cu o toleranţă superioară, tinzînd să-l înlocuiască pe acesta în asocierile terapeutice. Rezistenţa se instalează lent ; prezintă rezistenţă încrucişată cu tiosemicarbazonă, fiind însă de obicei activ în cazurile cu rezistenţă la celelalte tuberculostatice.

Etoxidul este un derivat tiocarbanilidic, asemănător izoxylului.

Tiosemicarbazona (TB_1, Conteben) este un chimioterapic cu utilizare limitată, datorită toxicităţii ridicate (tulburări digestive, sanguine, renale, nervoase etc.). Rezistenţa se instalează mai lent, în comparaţie cu alte tuberculostatice ; prezintă rezistenţă încrucişată cu etionamida.

Viomicina, antibiotic din *Streptomices puniceus,* cu activitate mai redusă decît a streptomicinei, este util în formele rezistente, mai ales în pregătirea pre- şi postoperatorie. Ca efecte secundare predomină cele renale. Sub formă de pantotenat este mai puţin toxică.

Rifamicina este un tuberculostatic de semisinteză obţinut din rifamicina naturală, extrasă din *Streptomyces mediterraneae.* Are utilizare ca tuberculostatic de asociere în formele vechi, datorită activităţii faţă de tulpinile rezistente la alte chimioterapice şi toxicităţii relativ reduse. Rezistenţa se instalează lent.

Sulfonele sînt, în prezent, foarte puţin utilizate. S-au folosit în special diamino-difenil-sulfona (D.D.S.) sau unele sulfamide cu acţiune retard. Utilizarea este limitată de acţiunea redusă şi toxicitatea mare. Au importanţă ca antileproase.

Streptovaricinele, Tetraciclina, Oxitetraciclina şi *Neomicina* au o utilizare cu totul excepţională ca tuberculostatice.

BIBLIOGRAFIE

ANASTASATU C. — Chimioterapia şi chimioprofilaxia tuberculozei, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.

BALŞ M. G. — Antibioticele, ediţia a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

BROUET G. — *Rev. Prat. Paris*, 1960, vol. X, nr. 3, p. 267.

CHRÉTIEN J., ROUSSEL G. — *Vie méd.*, 1961, nr. 42, p. 343.

PAVELIES H., HARITONOVA A. — Fenomenele secundare ale antibioterapiei infecţiilor bacteriene, Ed. medicală, Bucureşti, 1963.

BONATI F., BERTONI L., ROZATI V., ZANICUELLI V. — *Il Farmaco*, 1965, vol. XX, nr. 8, p. 382.

BROUET G., CHEVALIER J., NEVOT P. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1965, vol. 29, nr. 2—3, p. 133—158, 237—238.

CHAMBOTTE G., KERMAREC J., HAGUENAUER G., PAGE G., BACH J. F. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1965, vol. 29, nr. 1, p. 33—48.

CASALONE G., GANZETTI G., MANGIAROTTI S., RIMOLDI R. — *Minerva med.*, 1962, nr. 53, p. 1 709.

DELANDE A., JORDA M. F., MÔREAU G. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1962, nr. 26, p. 519.

FELDER E., TIEPOLO U. — *Arzneimittel Forsch.*, 1964, nr. 14, p. 1 225.

FOUQUET J., TEYSSIER J. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1964, nr. 28, p. 846.

GUILLEMAN P. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1960, vol. X, nr. 11, p. 1 197.

NICULESCU G., MANOLESCU EM., MANOLESCU ALINA, CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA — *Fiziol. norm. şi pat.*, 1964, nr. 6, p. 507.

PALMA DE M., MIRABELLI S., CINQUAGRANA A. — *Minerva méd.*, 1962, nr. 53, p. 1 733.

PLACE V. A., THOMAS J. P. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1963, nr. 87, p. 901.

Articol intrat în redacţie la 20.X.1967.

Indicele de clasificare: 615.724.8

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

FARMACIA
vol. XVI, nr. 9, anul 1968

Cedarea *in vitro* a substanţelor active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă de polietilenă amil-sodiu

Nota a IV-a. Variaţia rezistenţei mecanice a comprimatelor de polietilenă amil-sodiu la modificarea presiunii de comprimare*

P. IONESCU-STOIAN, A. MOLDOVAN

Lucrare efectuată în I.C.S.M.C.F.

După cum reiese dintr-un număr de studii legate de problema preparării comprimatelor cu acţiune prelungită pe bază de polietilenă amil-sodiu (1, 2, 3) rezistenţa mecanică a acestor comprimate pare să fie unul dintre factorii care determină, într-o mare măsură, dinamica de cedare a substanţelor active din matriţa inertă. Cu scopul de a propune introducerea în normele de calitate a acestor comprimate, de limite pentru rezistenţa mecanică, au fost iniţiate o serie de studii. În această notă sînt înfăţişate o serie de aspecte generale, legate de problema rezistenţei mecanice a comprimatelor, precum şi unele rezultate experimentale, care pun în evidenţă comportarea plastică la comprimare a pulberii de polietilenă amil-sodiu şi variaţia semnificativă a rezistenţei mecanice a acestor comprimate, în funcţie de presiunea de comprimare. Aspectele de comprimare se referă numai la comprimarea directă a pulberilor, fără granulare prealabilă, aceasta fiind metoda preconizată pentru prepararea acestui tip de comprimate (4).

Rezistenţa mecanică asigură, în general, integritatea comprimatelor la transport, stocare şi manipulare. În cazul comprimatelor convenţionale (cu desfacere imediată), rezistenţa mecanică influenţează timpul de dezagregare, el fiind adesea prelungit peste limita admisă ; pentru comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă inertă, care prezintă la

---

* Comunicare prezentată în cadrul Cercului de referate, I.C.S.M.C.F., octombrie 1967.

comprimare o comportare plastică, rezistența mecanică poate constitui unul din parametrii ce determină viteza de cedare a substanțelor active.

Rezistența mecanică a comprimatelor depinde de o serie de factori dintre care cităm :

— comportarea amestecului de pulberi sub acțiunea forțelor de comprimare (comportarea reologică a amestecului de pulbere) ;

— presiunea de comprimare ;

— viteza de comprimare ;

— dimensiunea matriței și grosimea comprimatului ;

— forma geometrică a comprimatului.

Rezistența mecanică a comprimatelor se datorește forțelor de legătură ce se stabilesc între particulele amestecului de pulberi, ca urmare a procesului de comprimare.

Însușirile fizico-chimice ale substanțelor sînt determinante pentru stabilirea forțelor de aderență ce iau naștere între particulele comprimatului. Deși aspectul nu este pe deplin lămurit, se pare că aceste legături sînt de tipul celor moleculare (5). Ele ar putea fi clasificate în două grupe mari :

a) Forțe de tip van der Waals, în cazul moleculelor dipolare, care, în funcție de orientarea moleculelor, pot prezenta legături

dipol-dipol (Keesom) ;
dipol-dipol indus (Debye) ;
dipol indus-dipol indus (London).

b) Forțe electrostatice de tipul punții de hidrogen, legătură ce se stabilește între atomii de hidrogen și atomii mai electronegativi, ca oxigenul, azotul etc.

Forța de compresie, prin deformarea particulelor amestecului, prin mărirea suprafeței acestora și punerea lor în contact, face posibilă instalarea forțelor de aderență.

În cursul procesului de comprimare, se pot distinge patru stadii în care materialul comprimat prezintă condiții fizice diferite :

1. Volumul total se reduce, particulele sînt determinate să alunece unele peste altele ; ele se tasează și devin relativ imobile.

2. Spațiile goale se reduc și mai mult, iar comprimatul prezintă o formă incipientă de structurare, care începe să depună rezistență și să suporte presiunea ponsonului.

3. Se stabilesc contacte între asperitățile și muchiile particulelor ; apăsarea se transmite de la particulă la particulă și se produc deformări care determină creșterea suprafeței specifice. Iau astfel naștere condiții, care, în funcție de coeziunea materialului, pot determina aderarea particulelor și formarea comprimatului.

4. Sub acțiunea forței de comprimare, în funcție de proprietățile reologice ale pulberii, se produce deformarea elastică sau plastică, care determină structura finală a comprimatului.

În privința deformărilor la comprimare, sînt citate (6) patru modalități de comportare :

1. Comportarea ideal-elastică. Sub influența forței de deformare, corpul își modifică forma ; după încetarea acțiunii forței, el își reia însă imediat configurația inițială.

2. Comportarea ideal-plastică. Materialul compresat își micșorează dimensiunile, pe care le păstrează nedefinit în timp și după încetarea acțiunii forțelor de compresiune.

3. Comportarea plastic-elastică. Materialul compresat își reia doar în parte dimensiunea inițială la încetarea acțiunii forței de compresiune. Corpuri ideal elastice sau plastice sînt puține ; în majoritatea lor ele prezintă o comportare plastic-elastică.

4. Comportarea „creep" (krichverhalten), comportarea „tîrîtoare", comportarea treptat elastică sau plastică. Materialul se deformează treptat elastic sau plastic, sub influența forței de deformare sau își reia total sau parțial forma inițială, tot în mod treptat, după încetarea acțiunii forței.

În faza inițială a ultimului stadiu de comprimare, toate materialele prezintă, în general, un grad de elasticitate, în funcție de modulul de elasticitate a materialului. Dacă modulul de elasticitate este mic, practic se admite producerea unei deformări plastice.

Întrucît ne-a interesat obținerea de comprimate cu polietilenă amil-sodiu avînd rezistențe mecanice diferite, s-a pus problema studierii comportării polietilenei amil-sodiu la comprimare, știut fiind faptul că numai materialele cu comportare plastică, supuse comprimării la presiuni diferite, pot conduce la comprimate cu rezistențe mecanice variate.

În vederea acestui scop, s-au realizat, prin metoda comprimării directe a pulberii de polietilenă amil-sodiu (0,20 DIN), comprimate a 250 mg. S-a lucrat la mașina Korsch cu o singură matriță, folosind ponsoane lenticulare cu diametrul de 12 mm. Ponsonului superior i s-au imprimat trei forțe de compresie diferite.

Aceste comprimate au fost studiate sub aspectul modificării dimensiunii (grosimii), a rezistenței mecanice și a durității.

I. *Comprimatele realizate la cele trei presiuni* prezintă modificările de grosime indicate în tabelul alăturat.

Presiunea la comprimare	Grosimea comprimatelor (mm)
8	4,9
9	4
10	3,5

(comprimate lenticulare)

Variația grosimii comprimatului în funcție de presiunea la comprimare este redată în graficul din fig. 1.

II. *Determinarea durității comprimatelor de polietilenă amil-sodiu,* obținute la diverse forțe de compresare, s-a efectuat prin metoda punctului de curgere conică, folosind consistometrul Höppler. Se măsoară adîncimea de pătrundere în comprimat, sub influența unei forțe, a unui con metalic dur. Punctul de curgere conică, respectiv duritatea (F_k =Kgf · cm^{-2}), se calculează cu ajutorul relației :

$$F_K = \frac{4\,F}{\pi \cdot h^2} = Kgf \cdot cm^{-2}$$

în care :

F = forța aplicată în Kgf ;
h = adîncimea de pătrundere a conului : $h = (h_1 - h_0) + 0,2$;
h_0 = indicația inițială ;
h_1 = indicația finală a aparatului ;
0,2 = corecția impusă de aplatizarea vîrfului conului.

Rezultatele experimentale sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Variația durității comprimatelor, în funcție de presiunea la comprimare

Forța de comprimare	F	$\frac{h}{(h_1-h_0)+0.2}$	F_K Kgf . cm^{-2}
P = 9,5	1 000	1,02	1,227
P = 10,5	2 000	0,98	2,657
P = 11,5 (comprimate plate)	4 000	1,05	4,637

Variația durității comprimatelor (coloana 4), în funcție de forța de comprimare (coloana 1) este redată în graficul din fig. 2.

III. *În funcție de presiunea la comprimare*, s-au obținut comprimate cu rezistențe mecanice diferite. Celor trei forțe de comprimare le-au corespuns comprimate cu următoarele rezistențe mecanice medii : 0,83 ; 5,96 ; 12,34.

Rezistența mecanică a comprimatelor a fost determinată la aparatul Erweka tip TBT.

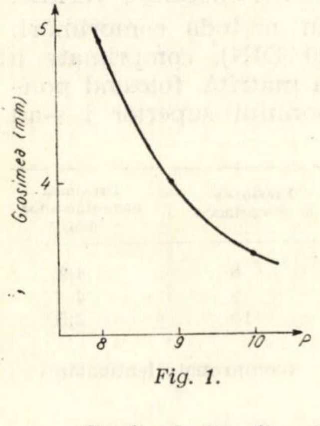


Fig. 1.

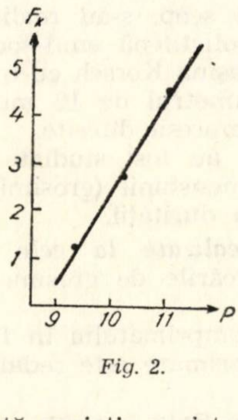


Fig. 2.

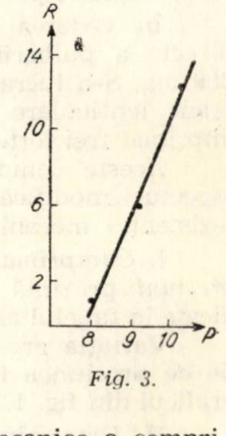


Fig. 3.

Graficul din fig. 3 prezintă variația rezistenței mecanice a comprimatelor de polietilenă amil-sodiu, în funcție de presiunea la comprimare.

Redăm mai jos valorile rezultatelor experimentale, analiza statistică-matematică a rezultatelor și pe baza lor histogramele respective, pentru fiecare din cele trei grupe de comprimate. Analiza a fost efectuată în fiecare caz pe 50 de comprimate (comprimate lenticulare).

1. *Comprimate polietilenă AS* ; $P = 8$ (rezultate experimentale)

X Kg cm^{-2}	0,50	0,60	0,70	0,75	0,80	0,90	1,00	1,10	1,30
F	3	4	5	7	9	11	6	2	3
$\bar{X}$					0,83				

X = valoarea experimentală a rezistenței mecanice;
F = frecvența valorii experimentale;
$\bar{X}$ = valoarea medie experimentală.

Comprimate polietilenă AS; *P = 8* (gruparea valorilor experimentale)

Clasa	X_i	F_i	$F_i \cdot X_i$	$\overline{X}_i$
0,35–0,65	0,50	7	3,50	
0,65–0,95	0,80	32	25,60	0,842
0,95–1,25	1,10	8	8,80	
1,25–1,55	1,40	3	4,20	
		50	42,1	

X_i = valoarea centrală a clasei;
F_i = numărul de valori din clasă;
$\overline{X}_i$ = valoarea medie după punerea în clasă.

2. *Comprimate polietilenă AS*; *P = 9* (rezultate experimentale)

X Kgf cm^{-2}	4,90	5	5,20	5,50	5,60	5,75	5,90	6	6,10	6,20	6,25	6,40	6,50
F	2	2	2	3	1	1	8	7	3	5	7	7	2
$\overline{X}$	5,96												

Comprimate polietilenă AS; *P = 9* (gruparea valorilor experimentale)

Clasa	X_i	F_i	$F_i \cdot X_i$	$\overline{X}_i$
4,75–5,05	4,90	4	19,60	
5,05–5,35	5,20	2	10,40	
5,35–5,65	5,50	4	22,00	
5,65–5,95	5,80	9	52,20	–5,92–
5,95–6,25	6,10	22	134,20	
6,25–6,55	6,40	9	57,60	
		50	296,00	

3. *Comprimate polietilenă AS*; *P = 10* (rezultate experimentale)

X Kg. cm^{-2}	11,60	11,70	11,90	12,00	12,10	12,30	12,90	13,20
F	2	2	3	5	10	14	11	3
$\overline{X}$	12,34							

Comprimate polietilenă AS; *P = 10* (gruparea valorilor experimentale)

Clasa	X_i	F_i	$F_i - X_i$	$\overline{X}_i$
11,45–11,75	11,60	4	46,4	
11,75–12,05	11,90	8	95,2	
12,05–12,35	12,20	24	192,8	–10,29–
12,35–12,65	–	–	–	
12,65–12,95	12,80	11	140,8	
12,95–13,25	13,10	3	39,3	
		50	514,5	

Compararea celor trei histograme indică o frecvență satisfăcătoare a valorilor centrale. Rezultatele experimentale subliniază reproductibilitatea satisfăcătoare a rezistențelor mecanice ale acestor comprimate, rezultat al unei umpleri satisfăcătoare a matriței și al unei bune comportări la comprimarea directă.

Cele trei aspecte studiate, variația dimensiunii, a durității și rezistenței mecanice a comprimatelor la modificarea presiunii de comprimare indică comportarea practic plastică a pulberii de polietilenă AS. Teoretic se poate vorbi de o comprimare plastic-elastică, cu un modul de elasticitate mic. Polietilena AS, datorită comportării sale plastice, conferă, în cazul comprimatelor cu acțiune prelungită, posibilitatea influențării dinamicii de cedare a substanțelor active din rețeaua inertă, prin modificarea microstructurii comprimatului sub influența presiunii la comprimare. Comportarea la comprimare a amestecurilor de pulberi, conținînd alături de polietilenă AS, substanțe active și ajutătoare, va fi o rezultantă a comportărilor reologice individuale ale componentelor.

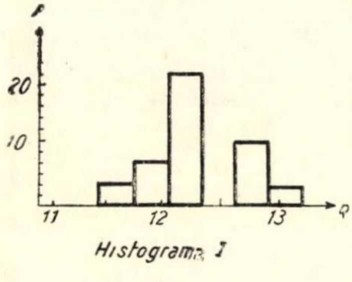


Fig. 4.

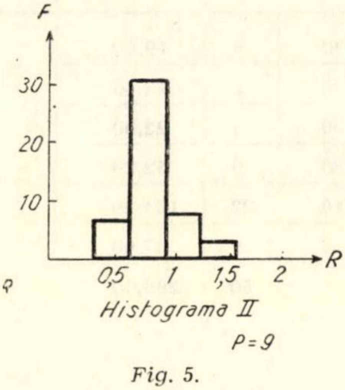


Fig. 5.

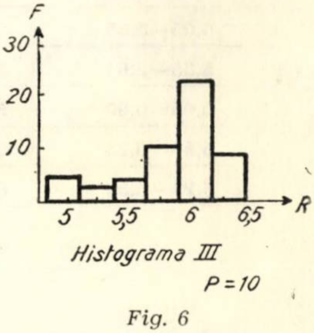


Fig. 6

Trebuie subliniat faptul că există materiale plastice utilizate ca matrițe inerte cu comportare elastică. Astfel se poate cita clorura de polivinil (PVC) (8). Pulberea de PVC prezintă la compresare o comportare plastic-elastică, cu un modul mare de elasticitate. În consecință, ea este puțin deformabilă, își modifică suprafața specifică în mică măsură, iar forțele de adeziune sînt mici. După încetarea acțiunii

forţei de comprimare şi ridicarea ponsonului, se produce destinderea elastică, care conduce, în final — indiferent de presiune — la comprimate cu o microstructură asemănătoare şi respectiv cu o rezistenţă mecanică apropiată. Viteza de cedare a acestor comprimate este determinată doar de însuşirile componentelor încorporate. Ea nu poate fi influenţată prin modificarea rezistenţei mecanice a comprimatului.

CONCLUZII

În cadrul unor studii ce urmăresc mai multe aspecte legate de problema rezistenţei mecanice a comprimatelor cu acţiune prelungită pe bază de polietilenă AS, s-a cercetat comportarea pulberii de polietilenă AS la comprimarea directă.

La mărirea forţei de comprimare, grosimea comprimatului, duritatea şi rezistenţa sa mecanică cresc. Aceasta pledează pentru o comportare plastică a pulberii de polietilenă AS.

Deşi comportarea amestecurilor de pulberi conţinînd polietilenă AS este o rezultantă a însuşirilor reologice individuale ale componentelor, există premisa unei comportări plastice a amestecurilor şi, deci, posibilitatea de a obţine comprimate cu rezistenţe mecanice variabile, spre deosebire de cele obţinute cu matriţe de PVC, material inert cu comportare elastică.

BIBLIOGRAFIE

1. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., MOLDOVAN A., BOGDAN C. — *Ann. Pharm. franç.*, 1966, nr. 5, p. 367.
2. BAN P., ANDREI I., FLOREA V., BOGDAN C. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 5, p. 283.
3. BAN P., ANDREI I., BOGDAN C. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, nr. 9, p. 539.
4. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., ARIZAN D., VASILESCU M., ILIESCU C., BOGDAN C. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 771.
5. ROLAND M. — *Prod. et Prob. Pharm.*, 1966, nr. 21, p. 70.
6. SETH L. P., SPEISER P. — *Pharm. Acta helv.*, 1966, nr. 7, p. 385
7. JAFFE J., FOSS F. N. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1959, nr. 1, p. 26.
8. DESAI J. S., SINGH P., SIMONELLI P. A., HIGUCHI W. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, vol. 55, p. 1 235.

Articol intrat în redacţie la 25.III.1968

Indicele de clasificare : 615.412.5—012

RÉSUMÉ

P. Ionesco-Stoian, A. Moldovan — LA LIBÉRATION *IN VITRO* DES SUBSTANCES ACTIVES DES COMPRIMÉS AVEC ACTION PROLONGÉE À BASE DE MATRICE DE POLYÉTHYLÈNE AMYL-SODIUM. NOTE IV. LA VARIATION DE LA RÉSISTANCE MÉCANIQUE DES COMPRIMÉS DE POLYÉTHYLÈNE AMYL-SODIUM À LA MODIFICATION DE LA PRESSION DE COMPRESSION

On a étudié le comportement de la poussière de polyéthylène AS à la compression directe. On a constaté que l'augmentation de la force de compression entraine la diminution de l'épaisseur du comprimé et l'accroissement de sa densité et de sa résistance mécanique. On a effectué une étude statistique mathématique des variantes de comprimés à résistance mécanique différente. On a mis en évidence une fréquence satisfaisante des valeurs centrales, ce qui démontre la bonne reproductibilité du paramètre „résistance mécanique". Ces résultats indiquent un comportement plastique du polyéthylène AS.

ZUSAMMENFASSUNG

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — DIE ABGABE *IN VITRO* DER WIRKSTOFFE AUS TABLETTEN MIT VERZÖGERTER WIRKUNG AUF DER GRUNDLAGE EINER POLYÄTHYLEN-AMYLNATRIUM-MATRIZE. IV. MITTEILUNG. SCHWANKUNG DES MECHANISCHEN WIDERSTANDS DER POLYÄTHYLEN-AMYLNATRIUM-TABLETTEN BEI ÄNDERUNG DER DRUCKKRAFT

Es wurde das Verhalten des Polyäthylen-AN-Pulvers auf unmittelbares Zusammenpressen untersucht. Es wurde festgestellt dass bei Erhöhung der Druckkraft die Dicke der Tablette abnimmt, während Dichte und mechanischer Widerstand derselben zunehmen. Es wurde eine statistisch-mathematische Untersuchung der Tablettenspielarten mit unterschiedlichem Widerstand vorgenommen. Es wurde eine zufriedenstellende Häufigkeit der Mittelwerte nachgewiesen, was auf eine gute Reproduzierbarkeit des Parameters „mechanischer Widerstand" hinweist. Diese Ergebnisse sprechen für ein gutes plastisches Verhalten von Polyäthylen AN. (Amylnatrium).

SUMMARY

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *IN VITRO* TRANSFER OF ACTIVE SUBSTANCES FROM LONG-ACTION TABLETS BASED ON TEMPLATES MADE OF AMYL-SODIUM POLYETHYLENE. NOTE IV. VARIATION OF MECHANIC RESISTANCE OF TABLETS MADE FROM AMYL-SODIUM POLYETHYLENE ACCORDING TO PRESSURE CHANGES DURING PROCESSING

The behaviour, at direct pressure, of powder of amyl-sodium polyethylene was studied. It was observed that an increase in the pressure will lead to a reduction in the thickness of the tablets and its density and mechanical resistance is reduced. A statistical study was made of various types of tablets with different mechanical resistance. A satisfactory frequency was observed of central values and this demonstrated the good reproducibility of the "mechanical resistance" parameter. The results indicate a plastic behaviour of the amyl-sodium polyethylene.

РЕЗЮМЕ

П. Ионеску-Стоян, А. Молдован—УТРАТА *IN VITRO* ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЧАЛ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ТАБЛЕТКАХ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИГОТОВЛЕННЫХ ИЗ АМИЛНАТРИЕВОГО ПОЛИЭТИЛЕНА. СООБЩЕНИЕ IV. ВАРИАЦИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ТАБЛЕТОК, ПРИГОТОВЛЕННЫХ ИЗ АМИЛНАТРИЯ ПОЛИЭТИЛЕНА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СИЛЫ ДАВЛЕНИЯ, ПРИМЕНЕННОГО ПРИ ИХ ПРИГОТОВЛЕНИИ

Исследовались изменения амилнатриевого полиэтилена при прямом давлении, оказываемым при приготовлении таблеток. Было установлено, что при увеличении силы давления толщина таблеток уменьшается, а их плотность и механическая резистентность повышаются. Результаты подверглись статистической и математической обработке для получения вариантов прессования таблеток, обладаюших различной механической резистентностью. Была установлена удовлетворительная частота центральных показателей, указавшая на хорошую воспроизводимость параметра ,,механическая резистентность''. Эти результаты указывают на хорошую пластичность амилнатрия полиэтилена.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 9, anul 1968

Contribuţii la analiza aminofenazonei din amestecuri farmaceutice. Nota a II-a

GH. MORAIT, PARASCHIVA BÂRZĂ, V. TURCULEŢ

Într-o lucrare anterioară (1), am stabilit o metodă de determinare cantitativă a aminofenazonei substanţă. Sensibilitatea metodei, cît şi alte caracteristici ne-au determinat să aplicăm această metodă la analiza aminofenazonei din diferite amestecuri folosite în practica farmaceutică.

În stabilirea condiţiilor de determinare am avut în vedere o serie de consideraţii :

— În amestecul luat în studiu să nu existe substanţe cu funcţii bazice mai puternice ($K_b > 10^{-11}$) (2—6).

— Să nu existe ioni care ar putea interfera determinarea, avînd în vedere, în primul rînd, cationi de metale alcaline (K^+) şi săruri de amoniu (7—8).

— Amestecul să fie folosit în farmacie.

Dintre amestecurile studiate de noi, fac parte : a) piramidon + aspirină ; b) piramidon + fenacetină ; c) piramidon + cofeină bază ; d) piramidon + cafeină citrică ; e) piramidon + benzoat de sodiu ; f) piramidon + cafeină natriu benzoică.

În determinările făcute de noi, in prealabil am determinat comportarea substanţelor cu care este asociată aminofenazona în amestecurile de mai sus, faţă de reactivul folosit de noi, tetrafenilboratul de sodiu.

Substanţele nu precipită cu Na $[B(C_6H_5)_4]$, pentru următoarele consideraţii :

— Sînt baze foarte slabe (K_b cofeinei are valoarea $4{,}1.10^{-14}$).

— Sînt anioni, cu funcţii bazice relativ slabe (anionii nu precipită cu ionul $[B(C_6H_5)_4]^-$.

— Sînt acizi slabi, care nu determină descompunerea reactivului în timpul determinării.

Din valorile obţinute de noi am constatat că prezenţa grupărilor carboxilice nu impietează asupra rezultatelor obţinute, aşa cum susţin şi alţi cercetători (3).

Metoda folosită de noi constă, în principiu, în precipitarea aminofenazonei cu o soluție 1% de tetrafenilborat de sodiu, în mediu slab acid (creat de acidul acetic), izolarea precipitatului prin filtrare și uscarea în vid.

TEHNICA METODEI

Se cîntărește, la balanța analitică, o probă de amestec care să conțină 0,04—0,10 g aminofenazonă ; se trece cantitativ într-un vas de titrare și se dizolvă în apă bidistilată, aproximativ 100 ml. (Dacă sînt produse care nu se dizolvă, se filtrează, se spală cu apă distilată.) Se adaugă 5—6 ml soluție diluată de acid acetic 0,1 n și se precipită cu soluția de tetrafenilborat de sodiu 1% în apă. Se agită, se lasă în repaus timp de 20—30 minute, după care se filtrează printr-un creuzet filtrant (G4). Se spală cu o soluție saturată de tetrafenilborat de aminofenazonă, se usucă în excicator de vid, după care se cîntărește.

Pentru calcul se ține seama că :

$$f = 0,41905.$$

În tabelele I—VI sînt prezentate o parte din rezultatele obținute în determinările efectuate.

Tabelul I

Rezultatele obținute la determinarea aminofenazonei din amestecuri cu aspirina

g aminofenazonă luate în lucru	g aspirină	Aminofenazonă găsită la dozare		Eroare față de medie
		g	%	
0,059 2	0,063 4	0,058 7	99,32	−0,22
0,057 4	0,039 5	0,057 2	99,65	+0,11
0,042 6	0,049 6	0,042 4	99,45	−0,09
0,084 0	0,032 5	0,083 7	99,64	+0,10
0,048 5	0,030 7	0,048 3	99,52	−0,02
0,064 0	0,048 2	0,063 8	99,69	+0,15

$n = 6$; $M = 99,54$; $s = 0,141\ 8$; $s^2 = 0,057\ 9$; $\alpha = 0,95$; $t_{\alpha} = 2,571$; $A = 99,54 \pm 0,15$

Tabelul II

Rezultatele obținute la determinarea aminofenazonei din amestecuri cu fenacetină

g aminofenazonă luate în lucru	g fenacetină	Aminofenazona găsită la dozare		Eroare față de medie
		g	%	
0,045 5	0,033 7	0,045 2	99,45	+0,19
0,054 2	0,054 4	0,053 8	99,26	−0,01
0,046 9	0,038 5	0,046 6	99,36	+0,09
0,045 4	0,037 2	0,045 0	99,12	−0,15
0,072 2	0,043 2	0,071 8	99,44	+0,17
0,060 4	0,035 8	0,059 8	99,01	−0,26

$n = 6$; $M = 99,27$, $s = 0,180\ 7$; $s^2 = 0,073\ 8$; $\alpha = 0,95$; $t_{\alpha} = 2,571$; $A = 99,27 \pm 0,19$

Tabelul III

Rezultatele obținute la determinarea aminofenazonei din amestecuri cu cofeina-bază

g aminofenazonă luată în lucru	g cofeină-bază	Aminofenazonă găsită la dozare		Eroare față de medie
		g	%	
0,049 0	0,069 5	0,049 1	100,25	+0,14
0,044 2	0,041 0	0,044 3	100,22	+0,11
0,082 5	0,036 2	0,082 3	99,82	−0,29
0,082 5	0,036 2	0,082 9	100,46	+0,35
0,065 4	0,040 4	0,065 6	100,30	+0,19
0,052 2	0,038 4	0,052 0	99,61	−0,50

$n = 6$; $M = 100{,}11$; $s = 0{,}295\ 6$; $s^2 = 0{,}132\ 2$; $\alpha = 0{,}95$
$t_\alpha = 2{,}571$; $A = 100{,}11 \pm 0{,}34$

Tabelul IV

Rezultatele obținute la determinarea aminofenazonei din amestecuri cu cofeina citrică

g aminofenazonă	g cofeină citrică	Aminofenazonă găsită la dozare		Eroare față de medie
		g	%	
0,050 2	0,077 7	0,049 8	99,40	+0,03
0,059 0	0,055 8	0,058 7	99,49	+0,12
0,059 0	0,055 8	0,058 8	99,66	+0,29
0,062 0	0,054 5	0,061 6	99,35	−0,02
0,068 4	0,060 2	0,067 8	99,18	−0,19
0,070 2	0,059 6	0,069 6	99,14	−0,23

$n = 6$; $M = 99{,}37$; $s = 0{,}177\ 2$; $s^2 = 0{,}079\ 2$; $\alpha = 0{,}95$;
$t_\alpha = 2{,}571$; $A = 99{,}37 \pm 0{,}20$

Tabelul V

Rezultatele obținute la determinarea aminofenazonei, în prezența benzoatului de sodiu

g aminofenazonă luate în lucru	g benzoat de sodiu	Aminofenazonă găsită la dozare		Eroare față de medie
		g	%	
0,104 2	0,075 5	0,104 1	99,90	+0,13
0,050 7	0,037 5	0,050 6	99,79	+0,02
0,049 8	0,036 0	0,049 7	99,79	+0,02
0,048 5	0,038 4	0,048 3	99,58	−0,19
0,074 2	0,058 4	0,074 0	99,73	−0,04
0,065 6	0,047 5	0,065 5	99,84	+0,07

$n = 6$; $M = 99{,}77$; $s = 0{,}100\ 2$; $s^2 = 0{,}044\ 8$; $\alpha = 0{,}95$;
$t_\alpha = 2{,}571$; $A = 99{,}77 \pm 0{,}12$

Tabelul VI

Rezultatele obținute la determinarea aminofenazonei din amestec cu cofeină natriu -benzoică

g aminofenazonă uate în lucru	g cofeină natriu-benzoică	Aminofenazonă găsită la dozare		Eroare față de medie
		g	%	
0,037 0	0,033 5	0,036 6	98,92	−0,36
0,053 8	0,047 2	0,053 5	99,41	+0,13
0,064 2	0,037 6	0,063 8	99,37	+0,09
0,047 2	0,040 5	0,046 8	99,15	−0,17
0,060 4	0,045 6	0,060 1	99,50	+0,22
0,072 8	0,060 4	0,072 5	99,31	+0,03

$n = 6$; $M = 99{,}28$; $s = 0\ 191\ 8$; $s^2 = 0{,}085\ 8$; $\alpha = 0{,}95$;
$t_\alpha = 2{,}571$; $A = 99{,}28 \pm 0{,}22$

Din datele cuprinse în aceste tabele se poate constata că :

1. Aspirina (acidul acetil-salicilic), avînd o funcție acidă relativ slabă ($K_a = 3,27.10^{-4}$), nu influențează asupra determinării și nici asupra stabilității reactivului sau produsului de reacție. Este necesar însă să se lucreze cu soluție în care pH să fie ~ 5—6. ceea ce se realizează în mod obișnuit în titrările noastre.

2. Fenacetina (4-acetilfenetidina) prezintă o funcție bazică foarte slabă [p-fenetidina $C_6H_4(NH_2)OC_2H_5$ are $K_b = 2,2.10^{-9}$] ; funcția amină fiind acetilată, caracterul bazic este și mai scăzut (de exemplu acetanilida la 40° $K_b = 4,1.10^{-14}$), care, în condițiile de lucru, nu constituie un impediment în reacția de precipitare cu NaTFB. În plus, solubilitatea în apă este extrem de redusă, ceea ce se poate separa prin filtrare, la cald, cînd piramidonul trece în soluție și fenacetina rămîne nedizolvată (solubilitatea fenacetinei la 100° este 1 : 70 p.).

3. Cofeina nu precipită cu NaTFB, deși conține atomi de azot în moleculă. Bazicitatea acestora este foarte redusă, încît se poate afirma chiar că nu se formează ioni de tipul R amoniu, care ar forma precipitat cu reactivul folosit. Ținînd seama că pH și temperatura joacă un rol primordial, precipitarea s-a executat la un pH slab acid și la temperatura camerei, împiedicîndu-se, astfel, descompunerea, fie a reactivului, fie a produșilor de reacție (9—12).

CONCLUZII

Din rezultatele obținute în determinările efectuate se pot trage următoarele concluzii :

1. S-a stabilit o metodă de dozare gravimetrică rapidă a aminofenazonei din diverse amestecuri farmaceutice.

2. Metoda este ușor de aplicat și exactă, prezentînd, sub acest aspect, avantaje față de alte metode citate în literatura de specialitate. Rezultatele interpretate statistic ne îndreptățesc să facem remarca asupra exactității metodei.

3. Substanțele care însoțesc aminofenazona în amestecurile studiate, avînd funcții bazice slabe sau funcționînd ca acizi slabi, nu interferează determinările. Unele din acestea se pot separa în operațiile care preced precipitarea, iar altele nici nu au nevoie de o separare.

BIBLIOGRAFIE

1. CIOGOLEA GH., MORAIT GH., TURCULEȚ V, BÂRZĂ P. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, vol. XV, nr. 2, p 65.
2. CRANE F. A. — *Anal. Chem.*, 1956, vol. 28, p. 1 794.
3. SCHULTZ O., MAYER G. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1952, vol. 92, p. 358
4. SCOTT W. E., DOUKAS H. M., SCHEFFER P. S. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1956, vol. 45, p. 568.
5. MARQUARDT P., VOGG G. — *Z. Phys. Chem.*, 1952, vol. 293, p 143.
6. GAUTIER J. A., PELLERIN F. — *Ann. pharm. franç.*, 1952, nr. 10, p. 401.
7. WITTIG G., KLEICHER G, RÜCKERT P., RAFF P. — *Lieb. Ann.*, 1949, vol. 563, p. 110.
8. GEILMANN W., GEBAUER W. — *Z. Anal. Chem.*, 1954, vol. 142, p. 240
9. FLASCHKA H — *Z. Anal. Chem.*, 1952, vol. 136, p. 99.
10. SPOREK K. F., WILLIAMS A. — *Analyst.*, 1955, vol. 80, p. 347.
11. KOHLER M. — *Z. Anal. Chem.*, 1953, vol. 138, p 9.
12. CLULEY H. J. — *Analyst*, 1955, vol. 80, p. 354.

Articol intrat în redacție la 2.IV.1968.

Indicele de clasificare : 615—012.3 : 547.864.6

RÉSUMÉ

Gh. Morait, Paraschiva Bârză, V. Turcouleț — CONTRIBUTIONS À L'ANALYSE DE L'AMINOPHÉNAZONE DE MÉLANGES PHARMACEUTIQUES. NOTE II.

Les auteurs ont appliqué la méthode établie dans un travail antérieur de détermination quantitative de l'aminophénasone. On a dosé cette substance dans divers mélanges pharmaceutiques : a) pyramidon + aspirine ; 2) pyramidon + + phénacétine ; 3) pyramidon + caféine ; 4) pyramidon + caféine citrique ; 5) pyramidon + benzoate de soude ; 6) pyramidon + caféine natriobenzoïque.

On précipite l'aminophénasone avec une solution de NaTFB à 1% en milieu acétique, après quoi on isole le précipité par filtration, on le sèche dans l'exsiccateur à vide et on le pèse. La substance à laquelle elle est associée n'interfère pas la détermination, vu qu'il s'agit de bases très faibles ou d'acides faibles.

Les résultats obtenus, interprétés au point de vue statistique, démontrent que la méthode est exacte. Elle est facilement applicable dans l'analyse courante de ces mélanges pharmaceutiques.

ZUSAMMENFASSUNG

Gh. Morait, Paraschiva Bârză, V. Turculeț — ZUR ANALYSE VON AMINOPHENAZON IN PHARMAZEUTISCHEN GEMISCHEN. II. MITTEILUNG

Verff. bedienten sich der in einer vorhergehenden Arbeit entwikelten Methode der mengemässigen Aminophenazonbestimmung. Es wurde dieser Stoff in verschiedenen pharmazeutischen Gemischen dosiert, u.zw. : 1) Pyramidon + Aspirin ; 2) Pyramidon + Phenazetin ; 3) Pyramidon + Koffein ; 4) Pyramidon + Coffeinum citricum ; 5) Pyramidon + Natrium benzoicum und 6) Pyramidon + Coffeinum natriobenzoicum.

Aminophènazon wird mit einer 1%igen NaTFB-Lősung in essigsäurem Medium ausgefällt, hernach wird das Präzipitat durch Filtrieren abgesondert, im Vakuumexsikkator getrocknet und gewogen. Die Stoffe, mit denen es vergesellschaftet ist, stören nicht die Bestimmung, da es sich um sehr schwache Basen oder schwache Säuren handelt.

Die statistisch ausgewerteten Ergebnisse beweisen, dass die Methode empfindlich ist. Sie ist bei der laufenden Analyse dieser pharmazeutischen gemische leicht anwendbar.

SUMMARY

Gh. Morait, Paraschiva Bârză, V. Turculeț — CONTRIBUTIONS TO ANALYSIS OF AMINOPHENAZONE FROM PHARMACEUTICAL MIXTURES. NOTE II

The authors made use of a method described in a previous study from the quantitative estimation of aminophenazone. This substance was estimated in various pharmaceutical mixtures : 1) amidopyrine and aspirin ; 2) amidopyrine and phenacetine ; 3) amidopyrine and coffein ; 4) amidopyrine and coffein citrate ; 5) amidopyrine and sodium benzoate ; 6) amidopyrine and coffein sodium benzoate.

Aminophenazone was precipitated with an 1% NaTFB solution, in an acetic medium and the precipitate was isolated by filtration, dried in the dessicator at vacuum and weighed. Associated substances do not interfere being either very weak bases or weak acids.

The results obtained demonstrated, after statistical processing, that the method is exact. It can be easily applied in the current analysis of these pharmaceutical mixtures.

РЕЗЮМЕ

Г. Мораит, Параскива Бырза, В. Туркулец — К ВОПРОСУ АНАЛИЗА АМИНОФЕНАЗОНА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В АПТЕЧНЫХ СМЕСЯХ. СООБЩЕНИЕ II

Авторы пользовались методом установленным ими в одной из предыдущих работ в связи с количественным определением аминофеназона. Аминофеназон определялся в различных фармацевтических смесях: 1) пирамидон + аспирин; 2) пирамидон + фенацетин; 3) пирамидон + кофеин; 4) пирамидон + лимоннокислый кофеин; 5) пирамидон + бензойнокислый натрий; 6) пирамидон + натриобензойный кофеин.

Аминофеназон осаждается в уксуснокислой среде, состоящей из 1 % раствора Na TFB, после чего осадок отделяется при помощи фильтрования, высушивается в вакуумном эксикаторе и взвешивается. Препарат, который соединяется с аминофеназоном, не оказывает интерферирующего действия при определении, так как оно является весьма слабым основанием или кислотой.

Полученные результаты, после статистической обработки, указывают, что метод является точным. Он легко применим при обычном анализе вышеперечисленных аптечных смесей.

REFERATE

PERICOLUL PARTICULELOR ÎN SUSPENSIE DIN SOLUȚIILE INTRAVENOASE, M. Adrian Gross, Drug Intelligence, 1967, nr. 1, p. 12

Un procent relativ mare al soluțiilor parenterale aflate în comerț conține impurități formate din particule de cauciuc, sticlă, metal sau ciuperci. Mărimea particulelor, cantitatea lor, precum și proprietățile fizice ale acestora pot fi considerate hotărîtoare pentru o eventuală lezare a vaselor.

S-au efectuat experiențe pe 20 de cîini tineri, cărora li s-au administrat intravenos particule de filtru Ø 75 mm și particule din material plastic. Ca semne caracteristice au apărut leziuni la nivelul plămînilor ca reacții ale țesutului față de corpi străini, sub formă de noduli mici dispersați, care reprezentau un proces inflamator cronic.

Deosebit de dăunătoare sînt impuritățile mecanice cînd soluția injectabilă se administrează la bolnavi la pat, care au circulația pulmonară mai înceată și la cei sub tratament cu corticosteroizi, care pot provoca alterări ale reacțiilor tisulare, favorizînd, astfel, extinderea granuloamelor localizate.

I. Cruceanu

SOLUBILIZAREA HEXILRESORCINOLULUI CU UN AMESTEC TENSIOACTIV ANIONIC-NEIONIC, Nathan A. Hall. Roger A. Soudah, Amer. J. Pharm., 1966, vol. 138, nr. 6, p. 245—248.

Combinări de agenți tensioactivi au fost folosite pentru emulsionare și în alte aplicații, unde caracteristici dezirabile ale unui tensioactiv pot fi extinse prin combinare cu un altul.

Lucrarea este o explorare a proprietăților solubilizante ale unui amestec de dioctil sulfosuccinat de sodiu și polisorbat 20 *(Tween 20)* cu hexilresorcinol ca solubilizant.

Pentru stabilirea cantității de apă necesară solubilizării hexilresorcinolului în prezența agentului tensioactiv, s-a folosit procedeul de titrare. Acesta constă din titrarea cu apă a amestecului de tensioactivi și solubilizat pînă la o turbiditate care indică punctul final. Procentul compoziției amestecului tulbure este apoi calculat și rezultatele aranjate în diagrame cu fază ternară.

Pe baza diagramelor ternare (triunghiulare), arătate în două figuri, pentru cele trei faze, se poate cunoaște cantitatea de apă ce se poate adăuga fără ca soluția să se tulbure.

I. Popa

FARMACIA
vol. XVI, nr. 9, anul 1968

Influența agenților fizici asupra formelor farmaceutice cu antibiotice.

Nota I. Comprimate cu novobiocină

SILVIA BOTEANU, MARIA MEDIANU, H. HOFFMANN

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, București

Noțiunea de conservare a medicamentelor cuprinde sub aspectul farmaceutic toate problemele care se ridică în legătură cu păstrarea substanțelor și a preparatelor farmaceutice, precum și cu transformările fizice sau chimice pe care aceste substanțe sau preparate ar putea să le sufere în timp, sub acțiunea diferiților factori.

Uneori aceste modificări se manifestă chiar în caracterele organoleptice ale produsului (culoare, gust, miros etc.), alteori se stabilesc prin constantele fizice sau chimice și, în fine, sînt cazuri cînd nu apar modificări vizibile, însă efectul farmacodinamic este scăzut sau complet anulat.

Modificări organoleptice în ceea ce privește culoarea și mirosul s-au observat în durata de conservare la comprimatele de novobiocină, antibiotic folosit pentru acțiunea sa bacteriostatică și uneori bactericidă față de stafilococi deveniți rezistenți la alte antibiotice și a acțiunii sale asupra produsului.

Acest lucru a ridicat problema activității antibacteriene în timp a produsului colorat, stabilirea modificărilor ce pot surveni în timp prin conservare, cauzele care duc la modificarea caracterelor organoleptice pentru rezolvarea menținerii un timp determinat al tuturor proprietăților fizico-chimice și farmacodinamice, exprimat prin durata de conservare a comprimatelor de novobiocină. Înainte de a se putea discuta termenul de valabilitate a unui produs farmaceutic, este necesar să se cunoască, atît stabilitatea substanței active, precum și supradozarea produsului, tendință pe care o au majoritatea fabricilor de medicamente.

R. Bentéjox este de părere că o toleranță de ± 5% față de doza teoretică permite o durată de valabilitate de 2 ani, iar o toleranță de ± 10% o durată de 4 ani.

În cazul special al antibioticelor, prof. M. Guillot a analizat reglementările în vigoare din mai multe țări. Pentru fixarea termenului

de valabilitate a preparatelor cu stabilitatea limitată, în Statele Unite, Ford and Drug Achn, admit ca un preparat cu antibiotic să fie utilizabil atît timp cît titrul său rămîne superior valorii de 85—90% față de activitatea sa.

Regulamentul F. Britanice cere, dimpotrivă, un titru minim care este cuprins între 87,5 și 96% din activitatea indicată. Regulamentul belgian admite un conținut în antibiotic de 85—100%, dacă medicamentul este destinat exportului în America, pentru Comenwealth între 96 și 100%, iar pentru Belgia titrul trebuie să fie de 100—125%.

Novobiocina este relativ stabilă, Departament of Biological Standards relatînd că standardul de novobiocină expus într-o atmosferă de 54% umiditate se umezește cu 0,3% în 10 minute și aproximativ 0,8% în 10 ore. Acest lucru poate defavoriza durata de conservare a produsului.

Pentru urmărirea stabilității produsului s-a preparat de către colectivul nostru un lot experimental, după formula prevăzută în norma internă a produsului.

Comprimate din acest lot au fost repartizate în borcane de sticlă de capacitate mică, cu dop de sticlă și urmărite timp de 24 de luni, atît la temperatura camerei, la 37° și 56°, cît și la temperatura camerei cu umiditate de 50, 75 și 90%.

S-au făcut, de asemenea, teste de îmbătrînire accelerată prin supunerea la radiații ultraviolete și infraroșii a comprimatelor, un anumit interval de timp. Determinările au fost făcute comparativ cu proba de comprimate în flacoane deschise. Dozarea novobiocinei din comprimat s-a făcut comparativ prin metoda microbiologică și cea fizico-chimică.

Rezultatele obținute au fost verificate cu ajutorul nomogramelor propuse de S. Freund, El. Surdeanu și G. Ichim, după metoda Sostenko și Simion.

Metoda microbiologică folosită de noi a fost cea difuzimetrică în dublu strat, folosind ca microorganism sensibil o tulpină de *Megatherium* de Barry.

Diluțiile de lucru au fost făcute în soluție fosfat tampon pH = 7, pînă la concentrațiile de 50,25 și 12,5 u./ml. Determinările au fost făcute față de subetalonul național de novobiocină cu activitate de 824 u./mg.

Metoda fizico-chimică folosită este o metodă simplă, dar suficient de precisă, pusă la punct în cadrul Laboratorului de antibiotice I.C.S.M.C.F., care se bazează pe tehnica de determinare în mediu neapos, posibilă conform teoriei lui Bronstadt pentru sărurile alcaline ale acizilor slabi. Dizolvarea probei se face în metanol, se titrează cu acid percloric 0,1 N în dioxan de la galben la roz-violet în prezența albastrului de timol 0,5% în metanol.

Rezultatele obținute prin cele două metode au fost comparate cu valorile inițiale, iar scăderile constatate au fost exprimate procentual.

Rezultatele determinărilor noastre sînt redate în tabelul I, din care se desprind următoarele :

— Comprimatele de novobiocină conservate la temperatura camerei (20°) își păstrează, aproape în totalitate, activitatea antibiotică în tot intervalul de timp (360 de zile).

— Scăderea activității acestor comprimate înregistrează valori ce nu depășesc 1% după 180 de zile de conservare la această temperatură și 6,2% după 2 ani.

— La o temperatură mai mare de 20°, viteza de degradare a comprimatelor de novobiocină se mărește, scăderea activității înregistrînd valori ce merg pînă la 9,5% după 180 de zile.

— Scăderea activității antibiotice a comprimatelor de novobiocină este direct proporțională cu creșterea temperaturii, ea fiind de 50% după un interval de 160—90 de zile la temperatura de 37°, după 30 de zile la 50° și după 10—20 de zile la temperatura de 60°.

— La temperaturi ce depășesc 30° se constată o ușoară îngălbenire a produsului, însoțită de un miros pronunțat.

Tabelul I

Scăderea activității antibiotice a comprimatelor de Novobiocin sub influența factorilor fizici

Numărul zilelor	Temperatura de:					Radiații:		Temperatura de 20° în prezența unei umidități de:		
	20°	37°	70°	80°	90°	Ultraviolete	Infraroșii	50%	75%	90%
1	—	0,9	1,0	—	—	—	—	—	—	—
2	—	1,6	1,8	—	4,71	0,9	0,9	—	—	—
5	—	2,1	3,4	4,5	—	3,4	2,7	—	—	—
10	—	3,2	3,8	4,9	—	5,0	4,1	—	—	—
20	—	3,7	4,2	6,2	—	8,2	7,3	—	—	0,9
30	—	3,8	4,9	7,6	—	9,0	7,8	1,0	1,4	1,6
60	—	4,1	—	—	—	—	—	1,3	1,8	2,3
90	—	6,0	—	—	—	—		1,9	2,3	2,9
120	—	7,6	—	—	—			2,5	3,4	3,6
150	0,6	8,5	—	—	—			4,1	5,1	5,7
180	0,8	9,5	—	—	—			6,5	7,6	9,3
360	2,1	17,8	—	—	—			8,1	9,5	12,4
540	3,4	24,4	—	—	—			14,7	16,1	18,0
720	6,2	41,2	—	—	—			18,2	19,7	23,5

Din experimentările noastre, se constată că scăderea activității obținută la probele de comprimate conservate în flacoane deschise atinge valori mult mai ridicate decît la cele conservate în flacoane închise, ceea ce ne-a determinat să nu ținem seama decît de acestea din urmă, care indică conservarea reală din oficină sau din depozitele de medicamente.

Rezultatele obținute în urma efectuării testelor de îmbătrînire accelerată arată importanța pe care o prezintă lumina asupra conservării acestor comprimate de novobiocină.

Comprimatele supuse radiațiilor ultraviolete pierd 8—9% din activitate după 20—30 de zile. Radiațiile infraroșii au o influență mai mică asupra activității comprimatelor, valorile scăderii acestora fiind numai de 7,3—7,8%, în același interval de timp.

Cu cît gradul de umiditate este mai mare și timpul de expunere mai lung, cu atît procentul scăderii activității comprimatelor de novobiocină este mai mare. La temperatura camerei cu un procent de 50% umiditate, determinarea activității pune în evidență scăderi de 6,5%, în comparație cu procentele de 7,6% și 9,3% constatate la umidități mai mari.

Rezultatele determinărilor noastre relevă stabilitatea bună a comprimatelor de novobiocină în condițiile de păstrare la temperatura de 20°, în flacoane bine închise, ferite de lumină.

În același timp, pentru ca produsul să îndeplinească condițiile cerute de normele de calitate, este necesară îndepărtarea umidității din procedeul de granulare, care, în afară de faptul că, în condiții optime de păstrare a produsului finit, duce la o scădere a activității sub 6,5%, duce la îngălbenirea produsului care devine, și din acest punct de vedere, necorespunzător.

Rezultatele obținute de noi sub influența factorilor fizici au fost verificate cu ajutorul nomogramelor propuse de S. Freund, El. Surdeanu și C. Ichim după metoda Sostenko și Simion. Prevederea timpului de conservare a substanțelor medicamentoase poate fi făcută folosind legile fizico-chimice la temperaturi înalte într-un timp destul de scurt. În acest scop, este necesar să determinăm constanta vitezei de reacție într-o reacție de descompunere.

Pe baza acestor valori, se poate stabili cărui ordin aparține o reacție respectivă. Mecanismul de reacție a celor mai importante produse farmaceutice este reacția de ordinul I ; o creștere a temperaturii cu 10° duce la o dublare a vitezei de reacție. Factorul cu care crește viteza de reacție la fiecare creștere a temperaturii cu 10° este aproape 2.

I. V. Sostenko și I. Simion, în *Mediținskaia promîșlennsti,* propun o formulă după care să se determine timpul minim posibil de păstrare, avînd la bază folosirea valorii minime 2, a coeficientului de temperatură prin formula :

$$To = Tx \cdot Q_{10}^{\frac{Tx-to}{10}}, \text{ în care :}$$

R_{10} = valoarea minimă a coeficientului de temperatură din calculul vitezei de reacție 2 ;

T_o = termenul de valabilitate a produsului ;

T_x = timpul de păstrare în termostat ;

t_x = temperatura de experimentare ;

t_o = temperatura camerei,

din care putem exprima timpul de păstrare la termostat :

$$T_x = \frac{T_o}{R_{10}^{\frac{t_x-t_o}{10}}} = \frac{T_o}{2^{\frac{t_x-t_o}{10}}}$$

Aplicînd logaritmi

$$\log. t_x = \log. T_o - \frac{t_x-t_o}{10} \log 2.$$

Timpul de păstrare la termostat fiind astfel aflat prin analiza chimică sau biologică, se determină procentul de descompunere a substanței ; conform acestei valori, se calculează termenul de valabilitate a produsului.

Deoarece calculele propuse de Sostenko sînt laborioase cu folosirea logaritmilor, fapt care îngreuiază practicarea acestei metode, alți cercetători au propus alcătuirea unor nomograme care permit calcularea simplă și precisă a timpului minim de păstrare a medicamentelor.

S. Freund, El. Surdeanu, C. Ichim au construit în baza formulei Sostenko și Simion două nomograme.

Nomograma I servește pentru a afla corelația între temperatura termostatului, timpul de păstrare în termostat și timpul de valabilitate a medicamentului. Aceasta se compune din trei scări rectilinii și paralele, din care două funcționale și una liniară.

Nomograma II face legătura între gradul de degradare stabilit după analiză, gradul de degradare admisibil, timpul de păstrare obținut de pe nomograma I și diferența de timp + sau — care reprezintă o corelație în funcție de rezultatul analizei după termostatare.

Nomograma II se compune din 5 scări rectilinii și paralele, din care 4 sînt funcționale și una mută. Ambele nomograme fac parte din categoria celor cu puncte aliniate. Din examinarea studiilor de stabilitate din literatură apare că selecțiunea temperaturilor înalte se face arbitrar.

În general, temperatura maximă este aleasă pe considerentul efectului pe care îl are temperatura înaltă asupra produsului. Valorile cuprinse între 40 și 80 sînt tipice. Se aleg și temperaturi intermediare între temperatura camerei și cea maximă. În determinările noastre, am ales temperaturi cuprinse între 40 și 80°.

Conform folosirii primei nomograme, fixăm pe scara Tx punctul corespunzător temperaturii 70, 80 și 90°. Pe scara To, fixăm punctul corespunzător termenului de valabilitate a comprimatelor de novobiocină (365 de zile). Legăm aceste două puncte cu muchia unei rigle și unde această muche va intersecta scara Tx, citim — în zile și în ore — timpul de termostazare.

După menținerea comprimatelor la temperatura aleasă în timp indicat de nomograma I, respectiv 11 zile, 5 zile și 6 ore și 2 zile și 18 ore, am analizat comprimate de novobiocină, stabilind procentul scăderii activității acestora.

Rezultatele obținute au arătat valori de 4,0 la temperatura de 70°, 4,58 la temperatura de 80° și 4,71 la temperatura de 90°.

Dacă această descompunere este mai mare sau mai mică decît cea admisibilă (cel mult 5%), timpul de păstrare propus — în cazul nostru 365 de zile — va suferi o corecție, pe care o aflăm cu ajutorul nomogramei II, pe care o folosim în modul următor :

Pe scara I fixăm scăderea admisibilă 5%; pe scara II stabilim diferența între degradarea admisibilă și cea constatată din analiza 1. Legăm aceste puncte cu muchia unei rigle și fixăm pe scara III punctul de intersecție. Fixăm pe scara IV, timpul de păstrare indicat pe preparat sau presupus, pe care am lucrat în nomograma I, exprimat aici în luni. Legăm acest punct cu punctul fixat pe scara mută cu rigle și unde muchia riglei intersectează scara V, găsim timpul pe care trebuie să-l adăugăm celor 365 de zile.

Aplicînd procentele scăderilor obținute prin determinările noastre în nomograma II, se obține răspunsul în luni (11—12), timp ce trebuie adăugat celui inițial presupus ca timp de conservare.

În cazul de față, timpul de păstrare a comprimatelor de novobiocină, calculat cu ajutorul nomogramei I și II, este de 360 de zile (12 luni) + 11—12 luni = 2 ani.

Aceste rezultate concordă cu datele obținute prin conservarea produsului la temperatura camerei, timp de 24 de luni, unde procentul scăderii activității acestor comprimate atinge valori de 6,2%, ceea ce se încadrează în limitele de scădere admise de normele de calitate ale produsului. Acest lucru ne permite să afirmăm că timpul minim de valabilitate a acestui produs menținut la temperatura camerei în flacoane bine închise și parafinate, ferite de lumină, este de 2 ani.

CONCLUZII

În lucrarea de față a fost studiată problema stabilității în timp a activității comprimatelor cu novobiocină sub influența factorilor fizici (lumină, căldură, umiditate).

Din testele de îmbătrînire accelerată, cît și din urmărirea activității acestor comprimate în decurs de 2 ani, s-au desprins următoarele concluzii :

— Stabilitatea produsului se poate obține în condiții optime de păstrare, la temperatura camerei, în flacoane bine închise, parafinate și ferite de lumină.

— Preparatul este influențat, atît la umiditate, cît și de temperaturi mai mari de 30°.

— Pentru prepararea acestor forme farmaceutice cu antibiotice, se recomandă procesul de granulare uscată.

— Rezultatele determinărilor noastre au fost verificate cu ajutorul nomogramelor propuse de S. Freund, El. Surdeanu și C. Ichim.

— Metoda de îmbătrînire devine mai accesibilă prin folosirea nomogramei.

— Folosirea nomogramelor oferă o siguranță în stabilirea timpului de păstrare.

BIBLIOGRAFIE

BALLIU S., BOTEANU S., COROI S., IANCULESCU D. — Conferința națională de farmacie, București, 1963, p. 118.
BENTÉJOX R. — *Prod. Probl. pharm.*, 1962, nr. 2, p. 57.
DOLIQUE R. — *Il Farmaco*, 1965, nr. 3, p. 119.
EVERHAND M., GOODHEST F., DEVAUX G. — *J. pharm. Sci.*, 1963, nr. 3, p. 281.
FREUND S., SURDEANU EL., ICHIM C. — Consfătuirea internațională de farmacie de la Galați, 1966, p. 11 ; *Farmacia (Buc.)*, 1967.
GOLE B., LEADBEATER L. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1966, p. 101—111.
GUILLOT M. — *J. Pharm. franç.*, 1960.
LORDI N. G., SCOTT M. W. — *J. Pharm. Sci.*, 1965, nr. 4, p. 531.
MEDIANU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1965, nr. 11, p. 685.
MESRARD P., DEVAUX G. — *Ann. pharm. franç.*, 1963, p. 223.
SMITH G. și colab. — *Pharm. J.*, 1965, nr. 3, p. 219.
WICK W. — *Med. Microb. immun Serolog.*, 1964, vol. 17, p. 1 274.
* * * — *Indian J. Pharm.*, 1966, nr. 12, p. 332—341.
* * * — Buletin O.M.S. WHO/BS/472 din 17 august 1959.

Articol intrat în redacție la 22.IV.1968

Indicele de clasificare : 615.779.93—014.4

FARMACIA
vol. XVI, nr. 9, anul 1968

Contribuţii la studiul farmacognostic al produselor *herba anserinae* şi *herba agrimoniae*

DOINA ALBULESCU, DENISA MIHELE

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de farmacie, Bucureşti

Ceaiurile medicinale, a căror utilizare cunoaşte o istorie tot atît de veche poate ca şi istoria omenirii, rămîn şi astăzi un medicament la îndemîna tuturor.

Deşi asocierea diferitelor componente dintr-un ceai se realizează în general în terapia actuală pe baze ştiinţifice, printre alţi factori ţinîndu-se seama şi de cantitatea principiilor active, în această ultimă direcţie mai rămîn încă destule date incomplete.

Pornind de la faptul că în formula ceaiurilor antidiareic şi hepatic intră *Herba anserinae* şi *Herba agrimoniae* — partea supraterestră de la *Potentilla anserina L.* şi *Agrimonia eupatoria L.* —, în lucrarea de faţă ne-am propus să determinăm conţinutul de tanin în cele două rosacee indigene, cu atît mai mult cu cît un studiu referitor la aprecierea calităţii speciilor menţionate in funcţie de cantitatea de tanin nu a fost utilizat la noi în ţară. Produsele menţionate sînt utilizate şi ca atare în boli ale ficatului sau datorită proprietăţilor astringente (1—5).

Un alt considerent care a condus la iniţierea acestei cercetări l-a constituit, de asemenea, frecvenţa — caracteristică pentru familia *Rosaceae* — a prezenţei uleiurilor volatile (cu terpene aciclice) şi a taninurilor mixte (6).

Valorificarea unor specii indigene ca surse convenabile de tanin ar putea atrage, totodată, eventuala înlocuire a celor două produse oficializate *Radix Ratanhiae* şi *Folium hamamelidis*, provenite din import (7, 8).

Principii active căzute multă vreme în desuetudine, taninurile sînt readuse în actualitate prin numeroase cercetări întreprinse pe plan mondial (9—15). Pe lîngă cunoscutele lor proprietăţi astringente, coleretice-colagoge, investigaţiile recente le atribuie şi unele proprietăţi oncolitice în diferite tipuri de tumori maligne (14, 15).

★

Potentilla anserina L. (coada racului, scrîntitoare) şi *Agrimonia eupatoria L.* (turiţă mare, turicioară) sînt rosacee comune în ţara noas-

tră, întîlnite în locuri umede, pe lîngă păduri, rîuri sau marginea drumurilor (16, 17).

Prima specie, caracterizată prin numeroase tulpini repente, prezintă o rozetă de frunze argintii, lungi pînă la 20 cm, divizate în foliole dințate pe margini. Floarea este solitară, fiind formată din două rînduri de sepale și cinci petale aurii.

Agrimonia eupatoria, plantă ierbacee, pubescentă, cu tulpina înaltă pînă la un metru, are frunzele lungi de 8—16 cm, divizate în 5—9 foliole mari. La partea superioară a tulpinii și ramurilor, se găsește inflorescența în formă de spic, compusă din flori galbene (17, 18).

Din punct de vedere chimic, literatura consultată citează pentru speciile amintite prezența taninului, flavonelor, uleiului volatil, menționînd absența saponinelor și alcaloizilor (19—22).

Deoarece speciile familiei *Rosaceae* conțin taninuri mixte, ne-am propus să aplicăm o metodă de dozare care să ne permită aprecierea cantitativă diferențiată, a taninurilor galice și catehice (23, 24).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Materialul de lucru folosit a fost partea supraterestră provenită de la *Potentilla anserina L.* și *Agrimonia eupatoria L.*, procurate de la Centrocoop, Direcția generală a plantelor medicinale și respectiv din comerț.

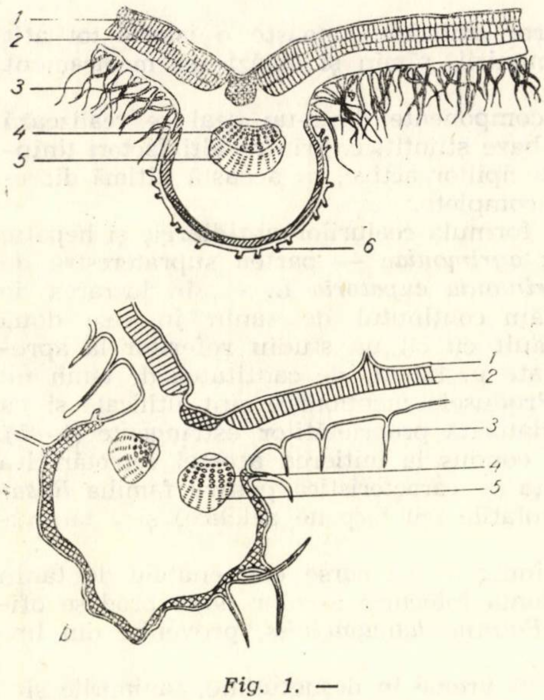


Fig. 1. —
a : *1* — epidermă ; *2* — palisadă ; *3* — peri tectori ; *4* — lemn ; *5* — liber ; *6* — peri tectori.
b : *1* — epidermă ; *2* — palisadă ; *3* — peri tectori ; *4* — lemn ; *5* — liber.

Anterior studiului chimic, am efectuat un studiu micrografic al celor două ierburi, stabilind caracterele anatomice, ilustrate în figurile 1—3.

În secțiunea transversală, frunza ambelor specii prezintă o structură heterogen asimetrică, cu un sistem conducător colateral. La *Potentilla anserina*, caracteristică este abundența pe epiderma inferioară a perilor tectori, prezenți și la *Agrimonia eupatoria*, însă în număr mult mai mic (fig. 1 a și b).

În preparatul superficial obținut din *Herba anserinae*, elementul specific îl constituie numeroșii peri tectori, lungi, subțiri, proveniți din regiunea limbului și peri tectori puternic îngroșați din zona nervurii mediene și a pedunculului floral. Fragmentele de epidermă superioară prezintă striuri cuticulare, prezența papilelor caracterizînd epiderma petalelor. În parenchimul clorofilian se observă oxalatul de calciu sub formă de druze (fig. 2).

La *Herba agrimoniae*, în preparatul superficial, elementul predominant și caracteristic îl formează perii tectori unicelulari, lungi, puternic sclerificați și verucoși. Se remarcă, de asemenea, perii glandulari mici, proveniți de pe epiderma petalelor (fig. 3).

Pentru determinarea cantitativă a taninurilor, am folosit metodele propuse de Luckner și Douk, cu anumite modificări.

MODUL DE LUCRU

2 g produs vegetal pulverizat, constituit din *Herba anserinae* și *Herba agrimoniae*, sînt supuse uscării în etuvă, la 100°, pînă la pondere constantă (1,9146 și 1,8778 g), apoi aduse într-un vas cu 150 ml. apă. Se încălzește la fierbere, apoi soluția se menține la 80° pe baia de apă, timp de 2 ore. Se filtrează, iar reziduul vegetal se spală cu apă caldă pînă la obținerea unui volum final de 200 ml.

Determinarea taninului total am efectuat-o printr-o metodă colorimetrică, bazată pe reducerea acidului fosfowolframic, datorită taninului în mediu alcalin, la oxid de wolfram, de culoare albastră.

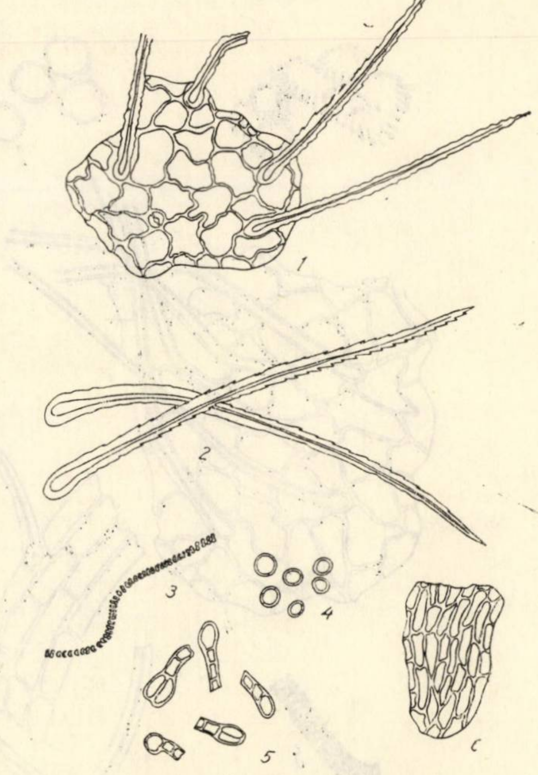


Fig. 2. — Herba anserinae :
1 — epidermă inferioară cu peri tectori ; 2 — peri tectori verucoși sclerificați ; 3 — vas de lemn ; 4 — polen ; 5 — peri glandulari (petale) ; 6 — epidermă (petale).

Pentru obținerea curbei-etalon, am folosit o soluție de *acidum tanicum* (pentdigaloil glucoză Merck), în concentrație de 0,106 pînă la 0,298 mg%. La 10 ml soluție, am adăugat 5 ml reactiv Malvezin (soluție de acetat bazic de zinc). Precipitatul separat prin centrifugare, spălat de mai multe ori cu apă, l-am dizolvat în cantitatea minimă de acid sulfuric 5% (aproximativ 1 ml). Din soluția acidă adusă la volumul de 10 ml cu apă distilată, am luat 1 ml, la care am adăugat 0,5 ml reactiv Folin (soluție fosfowolframat de sodiu) și am completat la 10 ml cu soluție saturată de carbonat de sodiu. Apare imediat o colorație albastră, care se colorimetrează.

Pentru determinare am folosit colorimetrul spectral „Spekol" Zeiss, lucrînd la lungimea de undă de 520 milimicroni și folosind cuva de 1 cm [1]. Pentru a fixa lungimea de undă la care se poate executa doza-

[1] Aducem mulțumiri, și pe această cale, dr. N. Teodorescu, pentru concursul acordat cu multă bunăvoință.

rea, am stabilit variaţia extincţiei în funcţie de lungimea de undă (fig. 4). Se constată că în cazul soluţiei de acid tanic pur, a cărei concentraţie are o valoare medie în condiţiile experimentale respective (0,151 mg%),

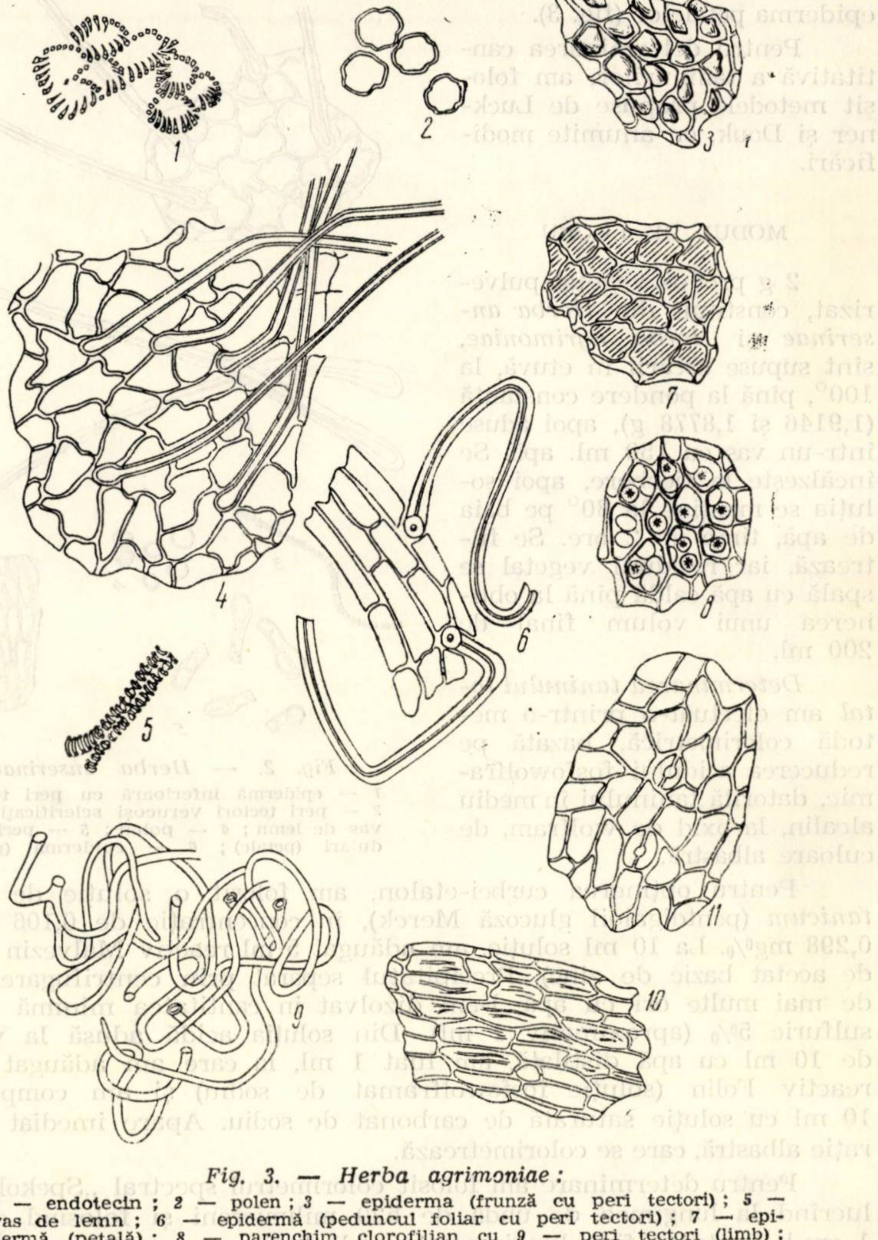


Fig. 3. — Herba agrimoniae :
1 — endotecin ; 2 — polen ; 3 — epiderma (frunză cu peri tectori) ; 5 — vas de lemn ; 6 — epidermă (peduncul foliar cu peri tectori) ; 7 — epidermă (petală) ; 8 — parenchim clorofilian cu 9 — peri tectori (limb) ; 10 — epidermă tulpină ; 11 — epidermă inferioară.

extincţia prezintă un maximum cînd lungimea de undă este egală cu 520 milimicroni. La această lungime de undă proba martor (1 ml apă ; 0,5 ml reactiv Folin ; soluţie carbonat de sodiu ad 10 ml) nu are extincţie.

Cunoscînd din literatură (23) că maximum de coloraţie al soluţiei se realizează între 3 şi 5 minute, am stabilit variaţia extincţiei în funcţie de timp (fig. 5).

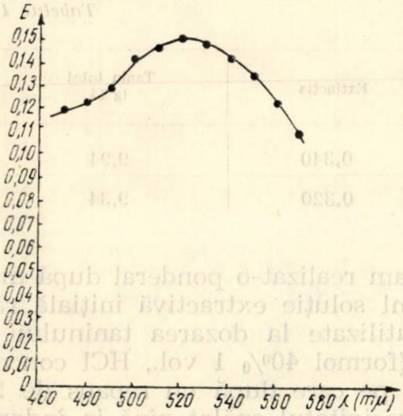


Fig. 4. — Variaţia extincţiei în funcţie de lungimea de undă.

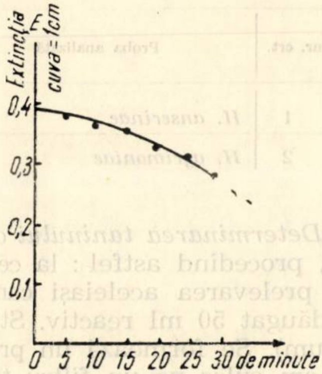


Fig. 5. — Variaţia extincţiei în funcţie de timp.

Datele înscrise în curbă ne conduc la concluzia că determinarea extincţiei trebuie efectuată în maximum 5 minute după efectuarea reacţiei.

Studiul variaţiei extincţiei în funcţie de mărimea probei este reprezentat de curba redată în fig. 6.

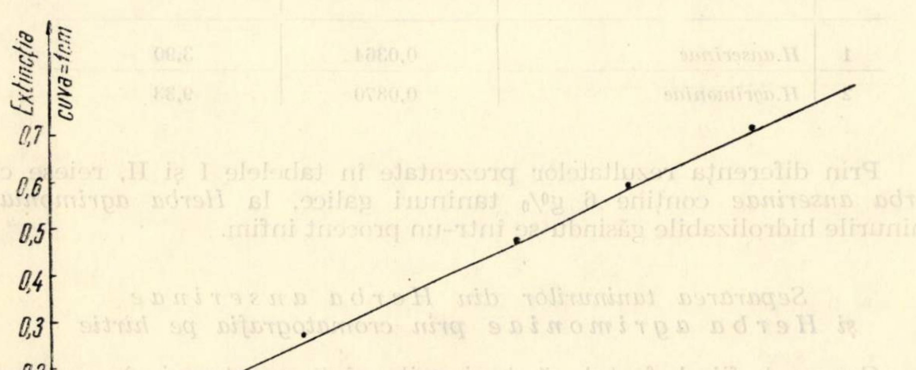


Fig. 6. — Variaţia extincţiei în funcţie de mărimea probei.

Determinarea taninului total am realizat-o utilizînd 100 ml (corespunzător unui gram de produs vegetal) din cei 200 ml soluţie extractivă obţinută. La 1 ml adus la 10 ml cu apă distilată, am adăugat 5 ml reactiv Malvezin, urmînd, în continuare, tehnica menţionată la stabilirea curbei.

Cantitatea de tanin total din *Herba anserinae* și *Herba agrimoniae*, corespunzătoare extincțiilor obținute, este redată în tabelul I.

Tabelul I

nr. crt.	Proba analizată	Extincția	Tanin total (g%)
1	*H. anserinae*	0,340	9,94
2	*H. agrimoniae*	0,320	9,34

Determinarea taninului catehic am realizat-o ponderal după metoda Douk, procedînd astfel : la cei 100 ml soluție extractivă inițială rămași după prelevarea aceleiași cantități utilizate la dozarea taninului total, am adăugat 50 ml reactiv. Stiassny (formol 40%₀ 1 vol., HCl concentrat 1 volum). Se formează un precipitat pe care după un repaus de 24 de ore l-am cules pe un filtru tarat. Precipitatul spălat pînă la îndepărtarea acidului, uscat în etuvă la 100° pînă la pondere constantă și cîntărit, reprezintă cantitatea de taninuri catehice.

Rezultatele obținute de noi sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

nr. crt.	Proba analizată	Gr. precipitat	Tanin catehic (g%)
1	*H.anserinae*	0,0364	3,90
2	*H.agrimoniae*	0,0870	9,33

Prin diferența rezultatelor prezentate în tabelele I și II, reiese că *Herba anserinae* conține 6 g% taninuri galice, la *Herba agrimoniae* taninurile hidrolizabile găsindu-se într-un procent infim.

Separarea taninurilor din Herba anserinae și Herba agrimoniae prin cromatografia pe hîrtie

Cunoscut fiind faptul că taninurile sînt amestecuri, în vederea separării cromatografice a componentelor tanoidice din produsele analizate, am preparat soluții extractive încălzind la fierbere 0,50 g produs cu 10 ml etanol 50%. După răcire și filtrare, am adus pe hîrtia cromatografică la punctele de start cîte 0,09 ml.

Am folosit hîrtie Schleicher-Schüll 2040 a, sistem ascendent, developarea efectuîndu-se cu amestec n-butanol-acid acetic-apă (1, 4, 5), timp de 8 ore, după menținerea prealabilă a hîrtiei, timp de 30 de minute, în atmosfera lichidului de irigare.

Am uscat cromatogramele la temperatura camerei și am delimitat spoturile la U.V. și după revelarea cu soluție alcoolică 1% de clorură ferică (fig. 7, 8). La soluția extractivă de *Herba anserinae*, în lumina U.V. se remarcă cinci spoturi cu fluorescențe diferite și Rf-urile = 0,31 ;

0,35 ; 0,57 ; 0,98 (fig. 7), prin revelare cu soluţie de clorură ferică fiind puse în evidenţă două spoturi colorate în albastru deschis cenuşiu, avînd Rf-ul egal cu 0,41 şi respectiv 0,98 (fig. 8).

Soluţia extractivă de *Herba agrimoniae* separă, prin cromatografiere, şase spoturi fluorescente (Rf-urile = 0,31 ; 0,33 ; 0,41 ; 0,58 ; 0,65 ; 0,98) (fig. 7), revelarea cu soluţie de clorură ferică evidenţiind un singur spot cu Rf-ul = 0,98 (fig. 8).

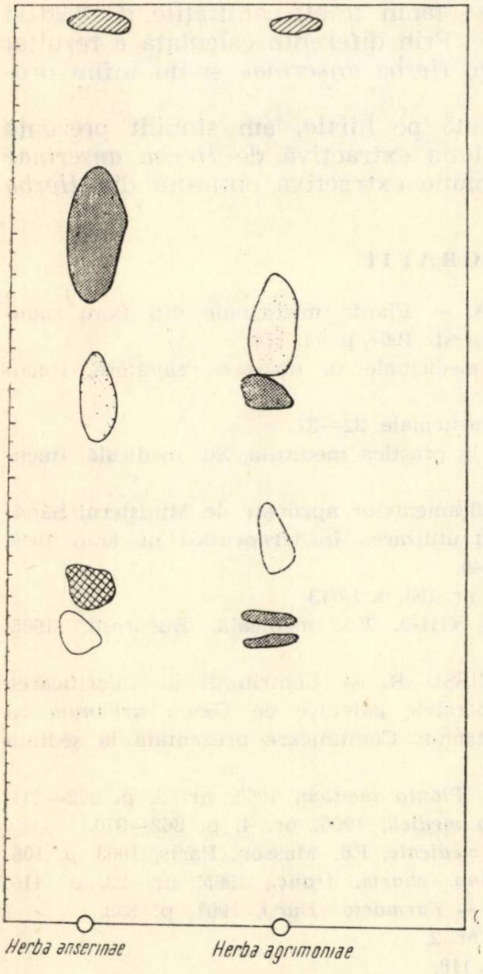


Fig. 7. —

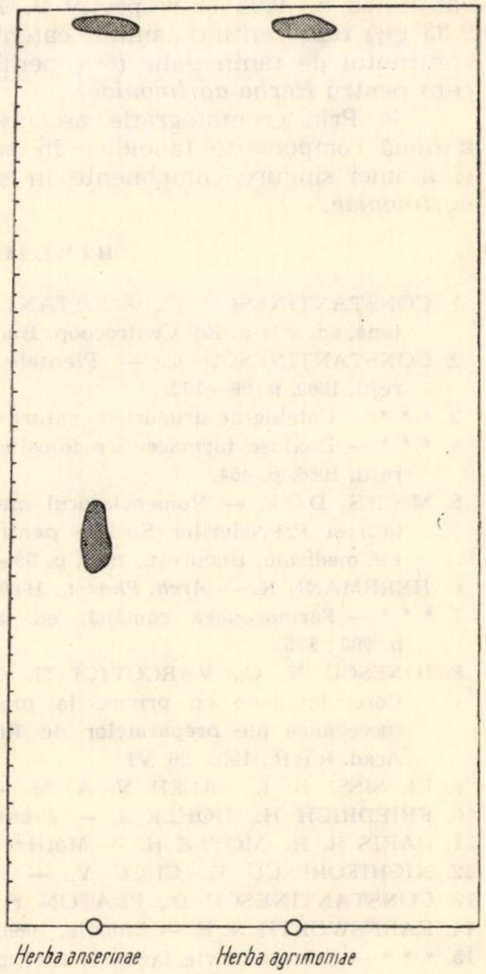


Fig. 8. —

Datele desprinse din fig. 8 sînt în concordanţă cu rezultatele obţinute la determinarea cantitativă, cele două spoturi separate la soluţia extractivă de *Herba anserinae* atestînd prezenţa a două componente tanoidice, unicul spot apărut la *Herba agrimoniae* verificînd prezenţa unui singur tip de tanin. Spoturile cu Rf-ul = 0,98, revelabile cu clorură ferică, dar vizibile şi în lumina U.V., sînt compuşi tanoidici probabil de înaltă condensaţie moleculară.

CONCLUZII

1. Am stabilit caracterele microscopice ale părţii supraterestre de la *Potantilla anserina L.* şi *Agrimonia eupatoria L.*, produse ce intră în formula ceaiurilor antidiareic şi hepatic.

2. Cunoscînd că speciile familiei *Rosaceae* conţin taninuri mixte, am utilizat o metodă modificată de noi care ne-a permis aprecierea cantitativă diferenţiată a taninurilor galice şi catehice, în probele luate în studiu. Prin procedeul aplicat, am determinat, în cele două produse, cantitatea de 9,94 şi respectiv 9,34% tanin total, cantităţile de 3,90 şi 9,33 g% reprezentînd taninul catehic. Prin diferenţa calculată a rezultat conţinutul de tanin galic (6% pentru *Herba anserinae* şi un infim procent pentru *Herba agrimoniae).*

3. Prin cromatografie ascendentă pe hîrtie, am stabilit prezenţa a două componente tanoidice în soluţia extractivă de *Herba anserinae* şi a unei singure componente în soluţie extractivă obţinută din *Herba agrimoniae.*

BIBLIOGRAFIE

1. CONSTANTINESCU C., AGOPIAN A. — Plante medicinale din flora spontană, ed. a II-a, Ed. Centrocoop, Bucureşti, 1967, p. 71, 174.
2. CONSTANTINESCU C. — Plantele medicinale în apărarea sănătăţii, Bucureşti, 1962, p. 95—102.
3. * * * — Catalog de droguri şi ceaiuri medicinale, 32—37.
4. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. medicală, Bucureşti, 1966, p. 454.
5. M.S.P.S., D.G.F. — Nomenclatorul medicamentelor aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Prevederilor Sociale pentru utilizarea în terapeutică pe anul 1968, Ed. medicală, Bucureşti, 1967, p. 39—40.
6. HERRMANN K. — *Arch. Pharm.*, 1960, nr. 193, p. 1 043.
7. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 290 ; 575.
8. IONESCU N. C., VARCOVICI H., ZISSU R. — Contribuţii la valorificarea florei indigene cu privire la preparatele galenice de *Geum urbanum* ca succedanee ale preparatelor de Ratanhia, Comunicare prezentată la şedinţa Acad. R.P.R., 1950, 26. VI.
9. EL SISSI H. I., SALEH N. A. M. — *Planta medica,* 1966, nr. 2, p. 222—231.
10. FRIEDRICH H., HÖHLE J. — *Planta medica,* 1966, nr. 4, p. 363—370.
11. PARIS R. R., MOYSE H. — *Matière médicale,* Ed. Masson, Paris, 1963, p. 106.
12. NICHIFORESCU E., CUCU V. — *Ann. pharm. franç.,* 1965, nr. 23, p. 419.
13. CONSTANTINESCU D., PLATON F. — *Farmacia (Buc.),* 1961, p. 333.
14. FARNSWORTH N. R. — *Lloydia,* 1966, nr. 2.
15. * * * — Science et vie, ianuarie 1967, p. 118.
16. PANŢU C. Z. — Plantele cunoscute de poporul român, Ed. Minerva, Bucureşti, 1906, p. 68 ; 310.
17. * * * — Flora R.P.R., Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1956, vol. IV, p. 656, 698.
18. PRODAN I., BUIA AL. — Flora mică ilustrată a României, Ed. agrosilvică, Bucureşti, 1966, p. 269, 274.
19. SCHNEIDEWIND U. — Lehrbuch für Apotheken Assistenten, vol. III, Ed. Volk, Berlin, 1959, p. 139—140.
20. GESSNER O. — Die Gift und Arzneipflanzen von Mitteleuropa, Ed. Universitäts, Heidelberg, 1953, p. 337, 655.
21. PEYER W. — Pflanzliche Heilmittel, 1937, 48.
22. HERRMANN K. — *Pharm. Zbl. Halle,* 1949, p. 303.

23. LUCKNER M. — Prüfung von Drogen, Ed. Fischer, Iena, 1966, 225.
24. DOUK PH. — Thèse Doct. Univ. Pharm., Paris, 1966, p. 170.
25. GRIGORESCU EM., SOMMER LIA — *Farmacia (Buc.)*, 1956, nr. 4.

Articol intrat în redacţie la 9.III.1968

Indicele de clasificare : 615.32 Herba anserinae

RÉSUMÉ

Doina Albulesco, Denisa Mihele — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE PHARMACOGNOSTIQUE DES PRODUITS *HERBA ANSERINAE* ET *HERBA AGRIMONIAE*

Le travail se fonde sur le fait que les espèces de la famille *Rosaceae* contiennent des tanins mixtes. On utilise une méthode modifiée par les auteurs, qui rend possible l'appreciation quantitative différenciée des tanins galliques et catéchiques dans les épreuves soumises à l'étude. À l'aide du procédé appliqué on détermine dans les deux produits la quantité de tanin total, de 9,94 g%, respectivement 9,34 g% ; les quantités de 3,90 g% et 9,33 g% représentant le tanin catéchique. Par la différence calculée on obtient le contenu de tanin gallique (6 g% pour *Herba anserinae* et un pourcentage infime pour *Herba agrimoniae).*

ZUSAMMENFASSUNG

Doina Albulescu, Denisa Mihele — ZUM PHARMAKOGNOSTISCHÈN STUDIUM DER DROGEN *HERBA ANSERINAE* UND *HERBA AGRIMONIAE*

Die Arbeit beruht auf der Tatsache, dass die Arten der Familie der *Rosaceae* gemischte Gerbstoffe enthalten. Verffasserinnen bedienen sich eines von ihnen abgeänderten Verfahrens, das eine differenzierte mengenmässige Bewertung der Gallus- und Katechugerbstoffe in den in Untersuchung genommenen Proben ermöglicht. Mit Hilfe des angewandten Vorgehens wird in den zwei Drogen eine Gesamtgerbstoffmenge von 9,94 bzw. 9,34 g% ermittelt sowie Mengen von 3,90 und 9,33 g% die den Katechugerbstoff darstellen. Aus der berechneten Differenz ergibt sich der Gehalt an Gallusgerbstoff (6 g% für *Herba anserinae* und ein verschwindend geringer Anteil für *Herba agrimoniae).*

SUMMARY

Doina Albulescu, Denisa Mihele — CONTRIBUTIONS TO THE PHARMACOGNOSIC STUDY OF *HERBA ANSERINAE* AND OF *HERBA AGRIMONIAE*

The study is based on the fact that the species of the *Rosaceae* family contain mixed tannins. A method was employed, modified by the authors, that allows for a differentiated quantitative estimation of gallic and catechic tannins in the samples under study. In both products, the whole amount of tannin is determined by this procedure. It was of 9.94 g% and respectively 9.34 g% of which 3.90 g% and 9.33 g% catechic tannin. From the calculated difference it is seen that the gallic tannin amounts to 6 g% in *Herba anserinae* and only to an infinitesimal percentage for *Herba agrimoniae.*

РЕЗЮМЕ

Дойна Албулеску, Дениса Микеле — К ВОПРОСУ ФАРМАКОГНОЗИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ *HERBA ANSERINAE* и *HERBA AGRIMONIAE*

Работа основывается на том, что виды семейства *Rosaceae* содержат смешанные танины. Авторы применяют видоизмененный ими метод, позволяющий определять содержание галловых и катехиновых танинов в исследуемых пробах. Применяя этот видоизмененный метод, авторы определяли количество общего танина, которое оказалось равным 9,94 г % и, соответственно, 9,34 г %, а количества 3,93 г % и 9,33 г % представляли собой катехиновый танин. Вычисление разницы показало, что количество галлового танина равно 6 г % в *Herba anserinae*, а в *Herba agrimoniae* этот процент оказался ничтожным.

REFERATE

TRATAMENTUL CU CLORURĂ DE STANIU A FLACOANELOR PENTRU PERFUZII, ÎN SCOPUL ÎMBUNĂTĂŢIRII REZISTENŢEI LOR MECANICE, **A. Palm, R. Abrahamsson, B. Nystro,** Acta Pharm. Suedica, 1967, nr. 4, p. 217

Plecînd de la faptul că în timpul spălării, al umplerii şi al autoclavării flacoanelor pentru infuzii au loc — datorită diferenţelor de temperatură — deseori spargeri, autorii au studiat posibilităţile de evitare a acestui inconvenient. Ei preconizează tratamentul cu clorură de staniu. În acest scop, flacoanele proaspăt fabricate, încă nerăcite, sînt expuse unui curent de aer conţinînd clorură de staniu la o temperatură de 500°. Prin aceasta rezistenţa lor creşte, datorită unui coeficient de dilatare micşorat al suprafeţei sticlei.

Au fost controlate serii întregi din producţia curentă de flacoane în comparaţie cu flacoane netratate, precum şi cu flacoane siliconizate, constatîndu-se că tratamentul cu staniu asigură o protecţie bună faţă de spargeri şi că staniul nu a putut fi decelat în materialul sticlos în limita unei identificări spectroscopice ($0{,}3 \times 10^{-5}$).

Autorii mai recomandă înlocuirea gradării flacoanelor care pot fi deseori cauzele plesnirii sticlei.

I. Cruceanu

STABILITATEA UNEI SOLUŢII INJECTABILE DE AMIDOPIRINĂ, MESOCAINĂ ŞI PROMETAZINĂ. **M. Chalabala, J. Knap, A. Burelova,** Csl. farm., 1968, vol. 17, nr. 3, p. 127—132.

A fost studiată stabilitatea unui preparat injectabil antişoc, care conţinea amidopirină, mezocaină şi prometazină. Au loc modificări oxidative în această soluţie şi în această privinţă prometazina este substanţa cea mai puţin stabilă.

A fost studiat efectul antioxidanţilor (sulfit de sodiu, metabisulfit de sodiu, rongalită, cisteină şi tiouree). Fiecare a fost încercat în parte sau în cupluri. Simultan a fost studiat efectul acidităţii soluţiei ; pH a fost ajustat cu acid clorhidric sau acid fumaric. În ajustarea pH cu acid clorhidric, adiţionarea de 0,1% tiouree cu 0,05% metabisulfit de sodiu sau 0,05% rongalită s-au dovedit cele mai bune. Cînd s-a folosit acidul fumaric pentru ajustarea pH, un amestec de 0,05% rongalită şi 0,05% metabisulfit a fost cel mai potrivit. Aciditatea optimă a soluţiilor a fost la pH = 5,5—6,0.

Aceste amestecuri de stabilizatori pot fi recomandate pentru soluţii injectabile de amidopirină, mezocaină şi prometazină, ele neinterferînd prin sterilizare (45 de minute la 100°) şi garantează o stabilitate pentru cel puţin doi ani.

I. Popa

FARMACIA
vol. XVI, nr. 9, anul 1968

Studiul determinării polarografice a santoninei.

Nota I. Influența pH asupra reproductibilității curbelor polarografice

MARIA GÁSPÁR, I PAPP

Disciplinele de farmacognozie și tehnologia formelor farmaceutice, I.M.F., Tîrgu-Mureș

La determinările polarografice în calitate de polarizator se pot folosi și substanțe organice, dacă se petrece o reacție cu schimb de electroni la suprafața electrodului de mercur în continuă reînnoire (15).

Acest fenomen stă la baza determinării polarografice a unor substanțe organice (10, 14, 16), printre altele și a santoninei. Prin reducerea acestei substanțe se înregistrează o curbă polarografică cu o singură treaptă, a cărei înălțime este proporțională cu concentrația soluției (13, 14). Pentru mărirea conductibilității soluțiilor, mai ales la substanțe organice, trebuie adăugat un electrolit, care nu reacționează cu substanța (15) și a cărui tensiune de electroliză este în afara domeniului cercetat.

Aceste adaosuri, numite și foni, pot fi, în cazul santoninei : soluția de clorură de sodiu în concentrația de 3% (3), soluția de sulfat de litiu 0,2 N, în cazul soluțiilor alcoolice ale santoninei (8), hidroxidul de sodiu în amestec cu clorură de potasiu, care asigură soluției un pH = 10 (13), sau soluția-tampon Brytton-Robinson (1, 4).

În afară de soluția de electrolit întrebuințată, rezultatele determinărilor polarografice pot fi influențate de pH, de înălțimea coloanei de mercur și de temperatură (12).

La majoritatea substanțelor organice potențialul jumătății de treaptă depinde de pH (15), care poate fi asigurat prin adăugarea unei soluții-tampon.

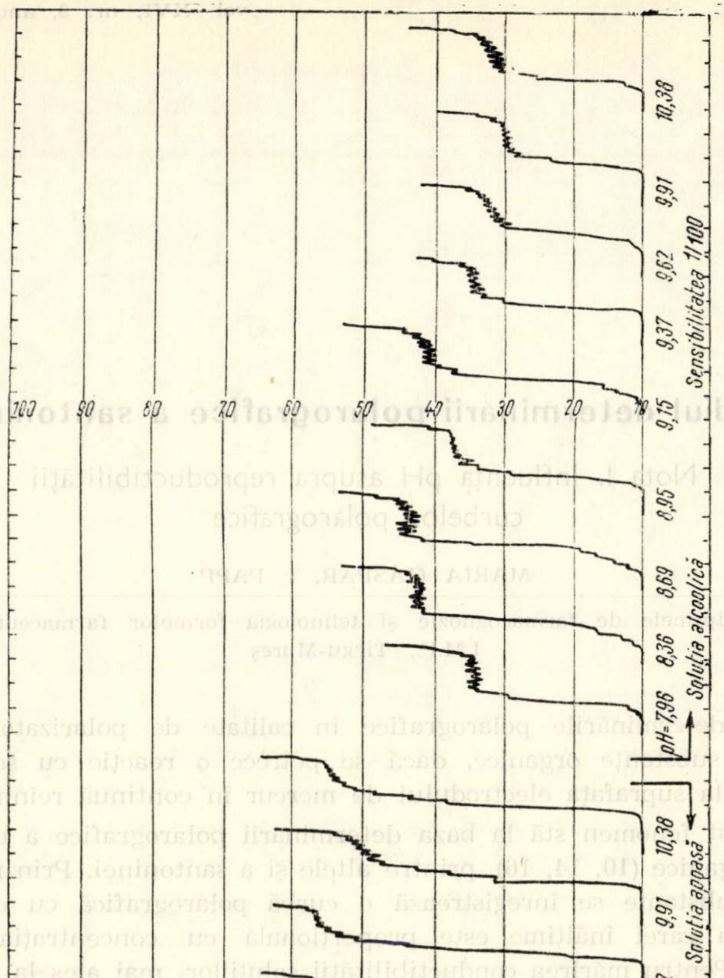


Fig. 1. — Polarogramele obținute în funcție de pH.

În prezentul articol ne-am propus să studiem, dintre factorii amintiţi, influenţa pH asupra reproductibilităţii curbelor polarografice.

METODA DE LUCRU

Curbele obţinute cu Polarograful L.P.60 le-am înregistrat cu ajutorul aparatului E.Z.2, folosind ca electrod de referinţă electrod de calomel saturat. Scopul nostru fiind determinarea cantitativă a santoninei din extracte vegetale apoase, respectiv alcaline şi alcoolice, în lucrarea de faţă am folosit următoarele soluţii de bază [1] :

a) soluţie de santonină în alcool concentrat, conţinînd 1 000 micrograme/ml ;

b) santonină dizolvată în 3% hidroxid de sodiu in aceeaşi concentraţie ca şi soluţia alcoolică.

În calitate de fon, am folosit soluţia-tampon Brytton-Robinson (4), din care am amestecat 9 volume cu 1 volum din soluţia de santonină. Curbele polarografice le-am înregistrat la 20°, cu 40 cm înălţime a rezervorului de mercur. Constanta capilarei : m = 0,71 mg/sec., t = 9 sec., $m^{2/3} \cdot t^{1/6} = 1{,}014$, iar sensibilitatea aplicată a fost 1/500 în cazul soluţiilor alcaline-apoase [2], respectiv 1/100, în cazul soluţiilor alcoolice ale santoninei.

Polarogramele obţinute în funcţie de pH sînt reprezentate în fig. 1, iar valorile potenţialului jumătăţii treptei (1/2 E) şi ale curentului de difuziune (iμA) sînt redate în tabelul I. Variaţia intensităţii curentului de difuziune în funcţie de pH, bazată pe datele din tabelul I, sînt reprezentate în fig. 2.

Tabelul I

Valorile potenţialului jumătăţii treptei (1/2 E) şi ale curentului de difuziune (iMA).

	Soluţia apoasă 1 000 γ/ml santonină		Soluţia alcoolică 1 000 γ/ml santonină	
pH	iμA	1/2 E V	iμA	1/2 E V
7,96	9,75	1,60	1,17	1,48
8,36	8,12	1,64	1,62	1,53
8,69	10,00	1,60	1,70	1,55
8,95	10,25	1,60	1,35	1,58
9,15	10,75	1,62	1,50	1,54
9,37	10,37	1,62	1,17	1,57
9,62	11,15	1,61	1,00	1,57
9,91	10,00	1,60	0,95	1,55
10,38	10,12	1,60	1,00	1,57

h = 40 cm Sensibilitatea : 1/500 Sensibilitatea : 1/100

[1] Santonina se dizolvă în 50 părţi de alcool etilic concentrat, iar în soluţii apoase ale alcaliilor se dizolvă prin formarea sărurilor respective, care sînt solubile în mediu apos (5, 6, 9, 11).

[2] În următoarele, în loc de soluţie alcalină-apoasă a santoninei vom utiliza expresia soluţie apoasă a santoninei.

Pe baza acestor date, concluziile noastre se rezumă astfel :

1. Valorile potențialului jumătății treptei nu variază considerabil. în funcție de pH. Aceasta s-a găsit în cazul soluției apoase 1/2 E 1,62, ± ± 0,02 V., iar în cazul soluției alcoolice de santonină 1/2 E 1,55, ± 0,03 V.

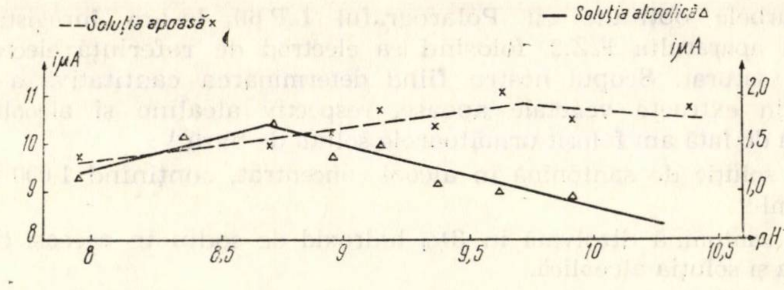


Fig. 2. — Variația intensității curentului de difuziune în funcție de pH.

2. Înălțimea treptei (i μ A) crește liniar cu alcalinitatea mediului pînă la ph = 9,6, în cazul soluției apoase, în timp ce folosind soluție alcoolică se poate observa creșterea treptei numai pînă la pH = 8,69, după care aceasta scade monoton.

3. În porțiunea descendentă a curbelor, devierea determinărilor crește, deci reproductibilitatea curbelor scade.

σ_s = ± 0,2025 pentru soluții apoase ;

σ_s = ± 0,1924 pentru soluții alcoolice.

4. Intervalul de pH potrivit s-a dovedit a fi între 8,95 și 10,38.

BIBLIOGRAFIE

1. BREZINA-ZUMAN — Die Polarographie in der Medizin, *Biochem. u. Pharm. (Leipzig)*, 1956, p. 283—285.
2. * * * — The British Pharmaceutical Codex, Londra, 1949, p. 783.
3. DJALILOV D. R., SUMOV I. P., GORIAEV M. I. — *Apt. Delo*, 1965, nr. 1, p. 36—38.
4. ERDEY L., MÁZOR L. — Tabele de calcul în chimia analitică, Ed. tehnică, București, 1961, p. 343.
5. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, București, 1965, p. 597.
6. * * * — Gosudarstvennaia Farmacopeia SSSR, ed. a IX-a, Moscova, 1961, p. 421
7. HEYROVSKY I., KUTA I. — Tratat de polarografie, Ed. Acad. R.P.R., 1959, p. 29, 77, 160.
8. KRIUKOVA S. A. — Polarographische Analyse, Leipzig, 1964, p. 443.
9. LEBEAU P., COURTOIS G. — Traité de Pharmacie Chimique vol. II, Paris, 1946, p. 1 600.
10. MARUYAMA F. — *Chem. Abstr.*, 1955, vol. 49, p. 15 177.
11. * * * — Pharmacopée française, ed. a VIII-a, Paris, 1965, p. 964.
12. PETER F., PALKO I., LÖRINCZ A. — *Magy. Kém. Folyóirat*, 1965, vol. 71, nr. 5, p. 187—194.
13. SANTAVY F. — *Coll. Cecheslov. Chem. Commun. (Praga)*, 1947, vol. 12, p. 422.

14. TEN SU-HAO, DJON TON-GUN — *Apt. Delo,* 1959, nr. 6, p. 64—67.
15. TURICIN A. M. — Măsurarea electrică a mărimilor neelectrice, Ed. tehnică, Bucureşti, 1957, p. 64—69.
16. YU YUNG-MING — *Acta Pharm. Sinica,* 1957, nr. 5, p. 355.

Articol intrat în redacţie la 5.IV.1968

Indicele de clasificare: 615.733.1—015.11

RÉSUMÉ

Maria Gáspár, I. Papp — L'ÉTUDE DE LA DÉTERMINATION POLAROGRAPHIQUE DE LA SANTONINE. NOTE I. INFLUENCE DU pH SUR LA REPRODUCTIBILITÉ DES COURBES POLAROGRAPHIQUES

On a étudié l'influence du pH sur la reproductibilité des courbes polarographiques lors de la détermination de la santonine dans la solution tampon de Brytton-Robinson. Pour l'enregistrement des courbes on a utilisé le polarographe I.P 60 respectivement l'appareil d'enregistrement EZ 2.

En tant que solutions standard on a employé les solutions aqueuses-alcalines, respectivement alcooliques, de santonine, étant donné que la santonine des extraits végétaux peut être contenue dans ces types de solvants.

On a constaté que l'intervalle de pH optimum, dans lequel le courant de diffusion se modifie linéairement en même temps que la variation du pH, est de 8,95—10,38 (le rapport de la solution standard tampon de Brytton-Robinson 1:9).

La variation du pH ne modifie pas la valeur du potentiel de la moitié du degré.

ZUSAMMENFASSUNG

Maria Gáspár, I. Papp — DIE POLAROGRAPHISCHE SANTONINBESTIMMUNG. I. MITTEILUNG. EINFLUSS DES pH-WERTES AUF DIE REPRODUZIER BARKEIT DER POLAROGRAPHISCHEN KURVEN

Es wurde der Einfluss des pH-Wertes auf die Reproduzierbarkeit der polarographischen Kurven bei der Santoninbestimmung in der Brytton-Robinsonschen Pufferlösung untersucht. Zur Schreibung der Kurven wurde der Polarograph L.P. 60, bzw. das Registriergerät E.Z. 2 verwendet.

Als Standardlösungen wurden alkalisch-wässerige bzw. alkoholische Santoninlösungen verwendet, da Santonin aus Pflanzenextrakten in dieser Art von Lösungsmitteln gelöst werden kann.

Es wurde festgestellt, dass der optimale pH-Wertbereich, innerhalb dessen sich der Diffusionsstrom linear mit der Schwankung des pH-Wertes ändert, zwischen 8,95 and 10,38 liegt (Verhältnis Standardlösung ; Brytton-Robinsonscher Puffer = 1 : 9).

Die Schwankung des pH-Wertes ändert nicht die Höhe des Halbschwellenpotentials.

SUMMARY

Maria Gáspár, I. Papp — A STUDY ON THE POLAROGRAPHIC DETERMINATION OF SANTONIN. NOTE I. INFLUENCE OF pH ON THE REPRODUCIBILITY OF POLAROGRAPHIC RECORDINGS

The influence of pH was studied on the reproductibility of polarographic curves for the estimation of Santonin in the buffer solution of Brytton-Robinson. For the recording of polarographic curves, the authors employed the L.P. 60 polarograph and the E.Z. 2 recorder.

Aqueous-alkaline and alcohol santonin solutions were employed as standards since santonin from vegetal extractions is present in these types of solvents.

It was observed that the optimal pH interval, where the diffusion flow is changed in a linear way, according to pH variation, is between 8.95 and 10.38 (the ratio of the standard solution) Brytton-Robinson buffer being 1 : 9).

Variations of pH do not alter the value of the potential of the half-step.

РЕЗЮМЕ

Мария Гашпар, И. Папп — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ САНТОНИНА. СООБЩЕНИЕ I. ВЛИЯНИЕ pH НА ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКИХ КРИВЫХ

Авторы исследовали влияние pH на воспроизводимость полярографических кривых при определении сантонина в буферном растворе Брайттон-Робинзона. Для регистрации кривых был использован полярограф L. P. 60 и, соответственно, аппарат E. Z 2 для регистрации.

В качестве стандартного раствора применялись водно-щелочные и, соответственно, спиртовые растворы сантонина ввиду того, что в этих типах растворителей может содержаться сантонин из растительных вытяжек.

Было констатировано, что оптимальный pH, в рамках которого течение диффузионного процесса изменяется одновременно с вариациями pH, равно 8,95—10,38 (отношение стандартного раствора к буферному раствору Брайттон-Робинсона = = 1:9). Вариации pH не изменяют значения потенциала половины ступени.

REFERAT

INTERACȚIUNEA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE CU MACROMOLECULE NEIONOGENE, **G. Jürgensen Eide, P. Speiser,** Acta Pharm. Suecica, 1967, nr. 4, p. 185

Autorii au cercetat influența intramoleculară dintre fenol, anilină, nitrobenzol, acid benzoic și derivații acestora și metilceluloza sau polivinilpirolidona, într-o aparatură de dializă cu filtru de ultracela. Au constatat că metilceluloza complexează cu mult mai puțin decît polivinilpirolidona și că polivinilpirolidona prezintă o tendință de complexare față de compuși neionogeni mai mare decît față de cei ionogeni. Formarea de compuși crește pentru compușii ionogeni, dacă moleculele conțin și alte grupări funcționale polare (OH, NH_2 etc.). Determinările funcțiilor termodinamice permit constatarea că pot apărea cel puțin două tipuri de legătură diferite : un tip hidrofil, bazat pe legături de punți de hidrogen, a cărui intensitate scade prin creșterea temperaturii, și un tip hidrofob a cărui intensitate crește o dată cu temperatura.

Influența substanțelor-tampon și a concentrației ionilor asupra tendinței de complexare dintre acidul p-hidroxibenzoic și esterii metilici ai acestuia, anilină și polivinilpirolidonă a fost, de asemenea, studiată. Se constată că prin creșterea concentrației tamponului fosfat și creșterea concentrației ionice a clorurii de sodiu tendința de complexare este mărită. Acest efect este variabil în funcție de natura substanței-tampon și cea a sării neutre. Cu ajutorul unui vîscozimetru de rotație, autorii au studiat influența asupra proprietăților reologice a polivinilpirolidonei, constatîndu-se modificări ale vîscozității după adăugarea de substanțe-tampon. Aceste modificări se explică prin expansiunea spiralei polimere prin adsorbția ionică și micșorarea solubilității provocate de fenomenul de salifiere.

I. Cruceanu

FARMACIA
vol. XVI, nr. 9, anul 1968

Comprimate antitusive cu acţiune prelungită. Studiul unor factori privind condiţiile de preparare şi dinamica de cedare*

A. MOLDOVAN, MARIA MEDIANU, ELENA AITEANU

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice (director : prof. dr. doc. P. Ionescu-Stoian)

Realizarea acestor comprimate răspunde unei necesităţi terapeutice, şi anume : calmarea acceselor de tuse, însoţite de secreţie mică. Comprimatele urmează să fie administrate mai ales seara, bolnavilor care prezintă accese de tuse prelungită şi dureroasă, cu scopul realizării unui somn liniştit.

Lucrarea pe care o prezentăm este menită să contribuie la punerea la punct a unei formule corespunzătoare şi la stabilirea unor parametri privind prepararea şi dinamica de cedare a acestor comprimate.

Ca substanţe cu activitate specifică, ne-am fixat asupra codeinei şi luminalului, a căror acţiune farmacodinamică este binecunoscută (1, 2). Comprimatele cu desfacere imediată Codenal, de mare circulaţie, au permis verificarea largă a codeinei şi luminalului în aceste afecţiuni.

Acţiunea codeinei se exercită asupra centrului bulbar al tusei, inhibînd reflexul de tuse, fără a modifica mişcarea cililor şi astfel fără a împiedica eliminarea secreţiilor bronhice. Acţiunea uşor analgezică a codeinei (1/10 din cea a morfinei) diminuează, în acelaşi timp, durerile produse de tuse. Luminalul, datorită acţiunii sale sedative, potenţează efectul codeinei de calmare a tusei.

Ţinînd seama de timpul de înjumătăţire biologică al codeinei, care este de 5—6 ore, ne-am propus să realizăm astfel retardarea, încît efectul să se prelungească la cca. 12 ore.

Efectul prelungit s-a obţinut prin încorporarea substanţelor active în matriţa de polietilenă amil-sodiu, polimer inert obţinut după un brevet românesc (3).

---

* Comunicare prezentată în cadrul Cercului de referate, I.C.S.M.C.F., octombrie, 1967.

Pentru a obține dinamica de cedare corespunzătoare, în locul codeinei-bază și a luminalului acid utilizate la prepararea produsului Codenal, comprimate cu desfacere imediată (4), în cazul nostru s-au folosit fosfatul de codeină și luminalul sodic.

Întrucît ne-am propus să utilizăm procedeul comprimării directe a amestecului polietilenă amil-sodiu-substanțe active, s-a pus problema studierii comportării acestui amestec la comprimare.

Studiile preliminare s-au efectuat folosind formula :

fosfat de codeină	0,05
luminal sodic	0,04
polietilenă AS	0,15

S-a lucrat la mașina de comprimat excentrică Korsch, folosind matrița cu 1 ponson. În privința polietilenei AS, s-a lucrat în tot timpul experimentărilor cu fracțiunea ce trece prin sita 0,20 DIN (900 ochiuri/cm^2).

Cunoscînd comportarea la comprimare a polietilenei amil-sodiu (5), s-au folosit inițial pulberile integrale de fosfat de codeină și luminal sodic. S-a constatat că amestecul aderă puternic de ponsoane și matriță, producînd griparea mașinii.

Incriminînd influența nefavorabilă a particulelor mici de fosfat de codeină și luminal sodic, s-a procedat la obținerea a două fracțiuni de particule :

1. fracțiunea ce trece prin sita 0,075 DIN (6 400 ochiuri/cm^2) ;
2. fracțiunea ce trece prin sita 0,20 DIN (900 de ochiuri/cm^2) și este reținută de sita 0,15 DIN (1 600 ochiuri/cm^2).

S-a controlat apoi comportarea la comprimare a formulei de mai sus, cu următoarele variante în ceea ce privește mărimea particulelor :

	a	*b*	*c*	*d*
Fosfat de codeină	0,075 DIN	0,20/0,15 DIN	0,075 DIN	0,20/0,15 DIN
Luminal sodic	0,075 DIN	0,075 DIN	0,20/0,15 DIN	0,20/0,15 DIN
Polietilenă AS	0,20 DIN	0,20 DIN	0,20 DIN	0,20 DIN

Variantele s-au comportat la comprimare după cum urmează :

a) aderă puternic de matriță și ponsoane ;
b) idem ;
c) aderă de matriță și ponsoane ;
d) prezintă, în timp, o tendință de lipire.

S-a putut trage concluzia că fracțiunile mici de fosfat de codeină și luminal sodic (în special cele de luminal sodic) determină griparea mașinii.

Întrucît varianta „d" ni s-a părut susceptibilă de îmbunătățiri, o serie de încercări ne-au condus la următoarea formulă :

Fosfat de codeină	0,06 g	0,20/0,15 DIN
Luminal sodic	0,04 g	0,20/0,15 DIN
Sulfat de sodiu anhidru	0,05 g	} 0,20 DIN
Polietilenă AS	0,15 g	} 0,20 DIN
Stearat de magneziu	2,5 g%	} 0,20 DIN

Comportarea amestecului la comprimare a fost satisfăcătoare, iar dinamica de cedare a substanțelor active din matrița de polietilenă a fost corespunzătoare.

Se știe că cedarea din acest tip de comprimate se face prin dizolvarea și difuziunea substanțelor active în lichidele ce pătrund în canaliculele matriței (6, 7). Accelerarea vitezei de cedare se obține prin încorporarea unor substanțe, care, prin dizolvare, generează un plus de canalicule. În acest scop, în cazul nostru, s-a inclus în formulă sulfatul de sodiu anhidru. Ca lubrifiant s-a folosit stearatul de magneziu, care, însă, datorită caracterului său liofil, determină o ușoară frînare a vitezei de cedare, compensată, în cazul nostru, prin canaliculele suplimentare create de sulfatul de sodiu și prin posibilitatea de a varia porozitatea matriței cu ajutorul presiunii la comprimare.

S-a pus apoi problema studierii influenței rezistenței mecanice a comprimatului asupra dinamicii de cedare a substanțelor active.

În acest scop, s-au realizat comprimate lenticulare cu ∅ 12 mm, în următoarele trei variante de rezistență mecanică, exprimate în Kg cm^{-2} : $R_1 = 1—2$; $R_2 = 3—4$; $R_3 = 5—6$.

Determinarea rezistențelor mecanice s-a făcut cu ajutorul aparatului Erweka tip TBT.

Întrucît, în cazul nostru, solubilitatea fosfatului de codeină și a luminalului sodic — săruri ale unor acizi și baze de tărie diferită — va fi influențată de pH-ul lichidelor digestive, dinamica de cedare a substanțelor active a fost determinată comparativ în apă și lichide digestive artificiale fără enzime.

Lichidele de eluție și intervalele de timp au fost următoarele :

2 ore lichid gastric artificial cu pH = 1,2 ;

2 ore lichid duodenal artificial cu pH = 6,5 ;

4 ore lichid intestinal artificial cu pH = 7,3.

Mișcarea peristaltică a fost simulată cu ajutorul aparatului Erweka pentru dezagregarea comprimatelor.

S-a determinat, din oră în oră, cantitatea de fosfat de codeină și luminal sodic rămasă în comprimat, folosind o metodă spectrofotometrică pusă la punct de unul dintre noi (8).

Rezultatele (media a 6 determinări), exprimate în cantitate cedată de comprimat (mg%), sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

Mg % cedați/comprimat

	Fosfat de codeină						Luminal sodic					
	În apă			În lichide digestive artificiale			În apă			În lichide digestive artificiale		
	R_1	R_2	R_3	R_1	R_2	R_3	R_1	R_2	R_3	R_1	R_2	R_3
1	34,6	28,3	22,5	33,3	25,8	24,8	22,0	18,0	14,5	24,3	20,2	17,7
2	55,0	47,0	36,3	46,5	37,3	36,2	36,5	30,0	23,0	33,0	27,8	24,7
3	67,0	57,3	47,5	58,0	49,1	43,5	44,5	37,8	30,1	43,2	33,5	29,5
4	76,7	65,2	54,5	68,0	59,0	50,0	50,8	43,0	35,0	47,5	38,9	31,7
5	85,1	72,2	63,1	77,1	66,5	57,5	55,2	48,1	40,5	54,5	42,2	35,2
6	92,5	78,1	69,0	86,2	73,0	62,0	57,5	51,2	44,5	58,8	45,2	37,0
7	98,5	82,2	73,8	94,8	78,0	69,5	61,1	54,1	47,5	60,2	48,1	37,7
8	—	86,2	77,4	99,6	82,5	75,5	63,9	56,0	49,3	64,9	49,7	40,5

Reprezentate grafic în coordonate normale, rezultatele descriu curbe cu saturație (fig. 1).

Din analiza tabelului I și a graficelor, se observă că dinamica de cedare a fosfatului de codeină și a luminalului sodic este influențată în mod semnificativ de rezistența mecanică a comprimatului. Deși există doar trei variante de rezistență, se poate presupune că cedarea variază logaritmic cu rezistența (graficele I, II și IV).

Întrucît reprezentarea grafică în coordonate semilogaritmice a valorilor din tabelul I se înscrie aproximativ pe o dreaptă, ceea ce confirmă că cedarea din matrița de polietilenă AS poate fi considerată un proces de ordinul I, s-au calculat ecuațiile dreptelor de regresie respective, folosind în calcul mg% rămase pe comprimat.

Exemplificăm mai jos modul în care s-a calculat ecuația dreptei de regresie pentru cedarea fosfatului de codeină în apă din comprimatul cu rezistență R_1.

t	$X = \log C_t$	$Y \cdot t$	t^2
1	1,815	1,815	1
2	1,653	3,306	4
3	1,518	4,554	9
4	1,367	5,468	16
5	1,173	5,865	25
6	0,875	5,250	36
7	0,176	1,232	49
28	8,577	27,490	140

$$t_o = \frac{\Sigma t}{N} = \frac{28}{7} = 4$$

$$Y_o = \frac{\Sigma Y}{N} = \frac{8,577}{7} = 1,225$$

$$/t^2/ = \Sigma\,(t^2) - \frac{\Sigma^2\,(t)}{N} = 140 - 112 = 28$$

$$/tY/ = \Sigma\,(tY) - \frac{\Sigma\,(t) \cdot \Sigma\,(Y)}{N} = 27,490 - \frac{28 \cdot 8,577}{7} - 6,818$$

$$b = \frac{/tY/}{/t^2/} = -\frac{6,818}{28} = -0,243$$

$$Y = -0,243\,(t-4) + 1,225$$

$$X = -0,243\,t + 2,197$$

Redăm mai jos cele 12 ecuații de regresie calculate în același mod :

Codeină fosforică în apă

R_1 $Y = -0,243\,t + 2,197$
R_2 $Y = -0,100\,t + 1,939$
R_3 $Y = -0,076\,t + 1,954$

Luminal sodic în apă

R_1 $Y = -0,045\,t + 1,898$
R_2 $Y = -0,037\,t + 1,917$
R_3 $Y = -0,035\,t + 1,959$

Codeină fosforică în lichide digestive

R_1 $Y = -0,128\,t + 1,777$
R_2 $Y = -0,091\,t + 1,979$
R_3 $Y = -0,069\,t + 1,962$

Luminal sodic în lichide digestive

R_1 $Y = -0,046\,t + 1,907$
R_2 $Y = -0,030\,t + 1,924$
R_3 $Y = -0,018\,t + 1,912$

Exprimarea cantitativă a variațiilor dinamicii de cedare în funcție de rezistența mecanică și lichidele de eluție este redată de valoarea

absolută a coeficienţilor lui *t* care indică panta dreptelor de regresie. Cu cît valoarea absolută a coeficientului lui *t* este mai mare, dreapta este mai înclinată şi respectiv viteza de cedare mai mare. Compararea acestor valori confirmă sugestiv observaţiile desprinse din analiza graficelor cuprinse în fig. 1.

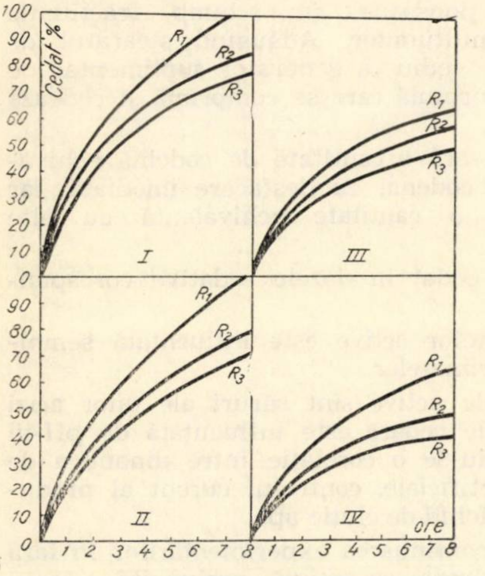


Fig. 1. — Dinamica de cedare a principiilor active :

I — fosfat de codeină în apă ; *II* — fosfat de codeină în lichide digestive ; *III* — luminal sodic în apă ; *IV* — luminal sodic în lichide digestive.

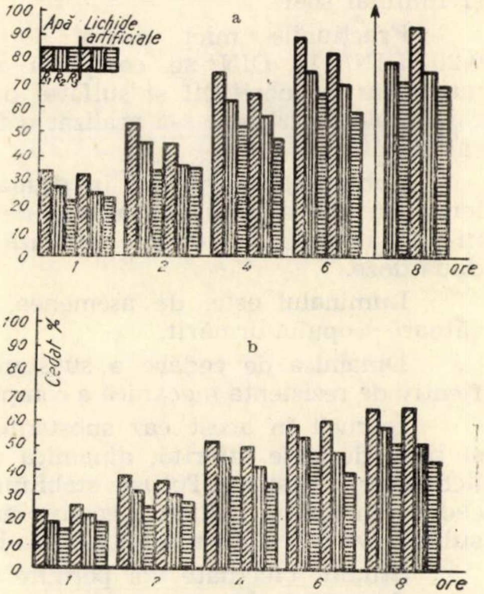


Fig. 2. —

a — Dinamica de cedare a fosfatului de codeină ; *b* — dinamica de cedare a luminalului sodic.

Variaţia, din oră în oră, a dinamicii de cedare a comprimatului avînd cele trei rezistenţe mecanice, comparativ în apă şi lichide digestive artificiale, poate fi urmărită în graficul din fig. 2. Analiza graficului din fig. 2 conduce la observaţiile de mai jos :

În ceea ce priveşte dinamica de cedare a fosfatului de codeină, la prima oră, pentru toate cele trei rezistenţe nu se pot observa diferenţe semnificative între cedarea în apă şi lichid digestiv (pH = 1,2). Este de presupus că în acest interval de timp este cedată substanţa activă aflată în porţiunile superficiale ale matriţei de polietilenă AS.

Pentru celelalte ore, se observă diferenţe între cedarea în apă şi cedarea în lichide digestive ; influenţa este mai marcată în cazul comprimatelor cu rezistenţă mică ($R_1 = 1—2$ kg cm^{-2}).

În privinţa dinamicii de cedare a luminalului sodic, pentru prima oră se face aceeaşi observaţie ; nu se constată diferenţe semnificative în funcţie de lichidele de eluţie, explicaţia fiind aceeaşi. Pentru celelalte ore, comprimatele cu rezistenţă mică ($R_1 = 1—2$ kg cm^{-2}) prezintă diferenţe nesemnificative.

Comprimatele avînd rezistenţele $R_2 = 3—4$ kg cm^{-2} şi $R_3 = 5—6$ kg cm^{-2} cedează în lichide digestive cantităţi mai mici de luminal sodic decît în apă.

CONCLUZII

În scopul realizării de comprimate antitusive cu acțiune prelungită de tip codenal, prin încorporarea substanțelor active în polietilen amil-sodiu, prin metoda comprimării directe, s-a experimentat comportarea la comprimare a două mărimi de particule de fosfat de codeină și luminal sodic.

Fracțiunile mici aderă de ponsoane, în schimb fracțiunile 0,20 DIN/0,15 DIN se comportă mulțumitor. Adăugînd stearatul de magneziu ca lubrifiant și sulfatul de sodiu ca generator suplimentar de canalicule de irigare, s-a realizat o formulă care se comprimă și cedează satisfăcător.

Comprimatul cedează în prima oră o cantitate de codeină echivalentă cu cea a unui comprimat de codenal cu desfacere imediată, iar în următoarele 7—10 ore cedează o cantitate echivalentă cu alte două doze.

Luminalul este, de asemenea, cedat în dozele sedative corespunzătoare scopului urmărit.

Dinamica de cedare a substanțelor active este influențată semnificativ de rezistența mecanică a comprimatelor.

Întrucît în acest caz substanțele active sînt săruri ale unor acizi și baze de tărie diferită, dinamica de cedare este influențată de pH-ul lichidelor digestive. Totuși, stabilindu-se o corelație între dinamica de cedare în apă și lichide digestive artificiale, controlul curent al produsului se va putea efectua folosind ca lichid de eluție apa.

Studiile efectuate vor permite continuarea experimentărilor în fază pilot, în scopul obținerii unor comprimate cu acțiune prelungită.

BIBLIOGRAFIE

1. GOODMAN L. S., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, București, 1965, p. 114 și 206.
2. GLOESENER E. — *Il Farmaco,* 1961, nr. 10, p. 457.
3. NENIȚESCU C., HUCH C., ALEXANDRESCU E — *Farmacia (Buc.),* 1964, nr. 12, p. 705.
4. * * * — Norma Internă, M.I.Ch. 889/1967.
5. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., MOLDOVAN A., BOGDAN C. — *Ann. pharm. franç.,* 1966, nr. 5, p. 367.
6. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., BONCIOCAT N., BOGDAN C. — *Acta Pharm. Jugosl.,* 1965, nr. 2, p. 41.
7. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., MOLDOVAN A., BONCIOCAT N., BOGDAN C. — Comunicare prezentată la Congresul Federației internaționale de farmacie, Praga, august, 1965.
8. AITEANU E., GEORGESCU V. — Dozarea spectrofotometrică în U.V. a fenobarbitalului sodic, alături de codeina fosforică (manuscris, 1967).

Articol intrat în redacție la 23.III.1968

Indicele de clasificare: 615.724.7—012 : 615.412.5

RÉSUMÉ

A. Moldovan, Maria Medianu, Elena Aiteanu — COMPRIMÉS ANTITUSSIFS AVEC ACTION PROLONGÉE. L'ÉTUDE DE CERTAINS FACTEURS CONCERNANT LES CONDITIONS DE PRÉPARATION ET LA DYNAMIQUE DE LIBÉRATION

On a effectué une étude en vue de la réalisation de comprimés anti-tussif avec action prolongée, à base de codéine et de luminal. Ces produits, qui visent à combattre les accès de toux prolongée et douloureuse, des malades, sont destinés à répondre à des nécessités thérapeutiques immédiates.

Les études effectuées ont conduit à l'obtention d'une formule adéquate. En plus des substances actives et du support inerte de polyéthylène AS (amylsodium), il a été nécessaire d'utiliser comme excipient un générateur supplémentaire de canalicules d'irrigation et un lubrifiant.

Pour la codéine phosphorique et le luminal sodique on a mis en évidence la nécessité des fractions de poussière dépassant 0,15 DIN. On a remarqué que les fractions de petites dimensions déterminent un coefficient de frottement qui ne permet pas la compression directe du mélange.

On a constaté que la dynamique de libération de ces comprimés est influencée par la résistance mécanique et en moindre mesure par le pH des liquides digestifs. On a établi la corrélation entre la dynamique de libération dans l'eau et les liquides digestifs artificiels. De cette manière il sera toutefois possible d'exécuter le contrôle courant du produit, en utilisant l'eau en tant qu'éluant.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Moldovan, Maria Medianu, Elena Aiteanu — HUSTENTABLETTEN MIT LANGZEITWIRKUNG. UNTERSUCHUNG EINIGER FAKTOREN HINSICHTLICH DER ZUBEREITUNGSBEDINGUNGEN UND DER ABGABEDYNAMIK

Verff. unternahmen Untersuchungen zur Herstellung von Hustentabletten mit Langzeitwirkung auf der Grundlage von Kodein und Luminal. Für Patienten mit langdauernden und schmerzhaften Hustenanfällen bestimmt, sollen diese Präparate einer dringenden therapeutischen Notwendigkeit entsprechen.

Die durchgeführten Untersuchungen führten zur Erarbeitung einer entsprechenden Formel. Ausser den Wirkstoffen und dem inerten Träger aus Polyäthylen AN (Amylnatrium) brauchte man noch als Vehikel einen zusätzlichen Erzeuger von Bewässerungskanälchen und ein Gleimittel.

Für Codeinum phosphoricum und Luminal ergab sich die Notwendigkeit der Verwendung grösser Korngrössen des Pulvers als 0,15 DIN. Es wurde beobachtet dass geringere Korngrössen einen Reibungskoeffizienten zur Folge hatten, der ein direktes Zusammenpressen der Mischung nicht gestettet.

Es wurde festgestellt, dass die Abgabedynamik dieser Tabletten vom mechanischen Widerstand und, in geringerem Masse, von dem pH-Wert der Verdauungssäfte beeinflusst wird. Es wurde die Korrelation zwischen der Abgabedynamik in Wasser und in künstlichen Verdauungssäften festgestellt. Auf diese Weise wird die Laufende Kontrolle des Präparats auch unter Verwendung von Wasser als Eluent durchgeführt werden können.

SUMMARY

A. Moldovan, Maria Medianu, Elena Aiteanu — LONG-ACTION TABLETS AGAINST COUGHING. A STUDY OF FACTORS CONCERNING CONDITIONS FROM PREPARATION AND TRANSFER DYNAMICS

A study was carried out aiming to abtain anti-coughing tablets with long-action based on codein and barbitone. These tablets would be useful for patients suffering with long, painful coughing attacks and are an immediate therapeutic necessity.

The studies led to the obtention of an adequate formula.

Besides active substances and the inert support made of amyl-sodium polyethylene, there was necessary to make use as excipients of a supplementary generator of irrigation canalicules and a lubrefying agent.

The necessity was evidenced, for phosphoric codein and sodium barbitone, to make use of powders with fractions larger than 0.15 DIN. It was observed that smaller fractions determine a friction coefficient that does not allow for a direct compression of the mixture.

The transfer dynamics of these tablets is influenced by the mechanical resistance, and to a lower degree, by the pH of digestive fluids. The correlation between the transfer dynamics in water and those in artificial digestive fluids was established. Thus the current control of the product will be possible, water being the eluent.

РЕЗЮМЕ

А. Молдован, *Мария Медиану*, *Елена Аитяну* — ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ ТАБЛЕТКИ ПРОТИВ КАШЛЯ. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ В СВЯЗИ С УСЛОВИЯМИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ-ТАБЛЕТОК И ДИНАМИКОЙ УТРАТЫ ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЧАЛ

Авторы произвели исследования по вопросу методов получения таблеток против кашля, обладающих пролонгированным действием и содержащих кодеин и люминал. Эти таблетки предназначены для больных с продолжительными и болезненными припадками кашля, в срочных случаях требующих немедленного облегчения.

В результате произведенных исследований были установлены соответствующие фармацевтические формулы, которые, наряду с активными действующими началами и инертной массой, состоящей из амилнатрия полиэтилена, в качестве эксципиентов содержат добавочные источники канальцев орошения, а также их смазочные вещества.

При включении фосфорнокислого кодеина и люминал-натрия в таблетки оказалось необходимым применение пылевых частиц, имеющих размеры большие чем 0,15 DIN. Было установлено, что имеющие меньшие размеры частицы обусловливают коэффициент трения, не позволяющий производить непосредственное прессование смеси.

Было установлено, что на динамику перехода действующих начал из этих таблеток в окружающую среду оказывает влияние механическая резистентность и, в меньшей мере, — pH пищеварительных жидкостей. Было установлено наличие корреляции между динамикой перехода действующих начал в воду и в искусственные пищеварительные жидкости. Этим путем может быть все же осуществлен обычный контроль препарата при применении воды в качестве элюента.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 9, anul 1968

Proiect de monografie generală

Solutiones ophtalmicae pentru Suplimentul F. R. VIII

ELENA GEORGESCU, OLGA BARON, SANDA COROI

Lucrare efectuată la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice

În ultimii 10 ani s-au publicat numeroase lucrări, care scot în evidență urmările soluțiilor oftalmice infectate în decursul manipulării sau preparate necorespunzătoare, fără să îndeplinească cerințele de sterilitate unanim acceptate de farmacopee.

În această privință, merită menționate datele culese de Dalle (7), care citează, în lucrarea sa, peste 9 cazuri de ulcere ale corneei prin suprainfecții de colire pe bază de fluoresceină, eserină, penicilină ; 4 cazuri de endoftalmii fulminante, cauzate de colire pe bază de sulfamidă și fluoresceină ; 1 caz de conjunctivită de natură epidemică ; 7 cazuri de pierderea ochiului, datorită suprainfecției cu *Pseudomonas aeruginosa*, a colirelor cu fluoresceină și protargol. Tot Dalle citează observațiile clinicienilor cu aproape 200 de colire preparate în farmacii publice, farmacii de spital, infirmerii industriale, în fabrici, infectate cu diverse microorganisme : *Pseudomonas aeruginosa*, *Esch. Coli*, Stafilococi, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, ciuperci etc. De remarcat faptul că majoritatea colirelor conțineau substanțe bacteriostatice sau bactericide (penicilină, sulfamide, fluoresceină, acid boric, protargol).

F.R. VIII (6) prevede sterilizarea soluțiilor oftalmice care servesc la o singură aplicare. Majoritatea soluțiilor oftalmice se eliberează din farmacie în mai multe doze și sterilitatea în acest caz este asigurată de „conservanți potriviți".

Toate farmacopeele prevăd ca soluțiile oftalmice să fie sterile, unele menționînd însăși conservanții și concentrațiile în care trebuie să fie folosiți. Merită subliniat faptul că farmacopeele nu au un punct de vedere unitar, unele recomandînd conservanți cu acțiune bacteriostatică. Această concepție de a se folosi substanțe bacteriostatice o considerăm eronată, ele găsindu-și aplicare la prepararea unor forme cum sînt : apele aromatice, siropurile etc. În cazul soluțiilor oftalmice, conservanții trebuie să aibă un rol sterilizant pentru a omorî microorganismele într-un timp relativ scurt de la infectare. Prin urmare, la această formă farmaceutică conservanții trebuie aleși cu mult discernămînt pentru

a avea atît o acțiune bactericidă, cît și o acțiune fungicidă, dar concentrațiile trebuie alese în scopul sterilizării preparatului în cel mult 1 oră de la infectare. De altfel autorii monografiei generale de soluții oftalmice din F.R. VIII prin conservanți potriviți subînțeleg substanțele care asigură sterilitatea preparatelor pe toată durata tratamentului.

O altă problemă care se ridică este stabilirea cazurilor în care componentele active însăși pot asigura sterilitatea preparatului, fără să necesite asocierea de conservanți.

Se cunoaște că o bună parte din soluțiile oftalmice conțin substanțe antibacteriene cu acțiune bacteriostatică sau slab bactericidă, uneori fără să cumuleze efectul bactericid cu cel fungicid. În astfel de cazuri se impune asocierea de conservanți în concentrații mai mici, ținînd seama de acțiunea asociată a componentelor cu cea a conservanților.

În spiritul concepțiilor arătate s-au făcut o serie de studii, pe baza cărora se impune revizuirea monografiei generale de soluții oftalmice și unele soluții oftalmice oficinale în ceea ce privește sterilitatea.

Din datele experimentale obținute de noi, rezultă că unele colire oficinale nu sînt corespunzătoare, unele necesitînd asocierea de conservanți, iar altele înlocuirea conservantului indicat în F.R. VIII. În afară de soluțiile oftalmice oficinale, s-au studiat un număr de 25 de formule magistrale.

Din cercetările noastre a rezultat necesitatea ca fiecare soluție oftalmică să fie studiată, spre a se stabili concentrația de conservant și a nu se aplica mecanic prevederile unor farmacopee care recomandă aceeași concentrație pentru toate preparatele oftalmice.

Pe baza studiilor efectuate de noi, propunem următoarele :

— asocierea de borat fenil mercuric 1 : 100 000 la soluțiile oftalmice : cu sulfacetamidă sodică 10%, cloramfenicol 0,5%, clor hidrat de clortetraciclină 1% și rezorcină 1% ;

— scoaterea clorbutanolului din formula soluției oftalmice cu cloramfenicol, precum și a parahidroxibenzoatului de metil și alcoolul din formula soluției oftalmice cu sulfacetamidă ;

— prevederea de a se asocia conservanți cu rol bactericid și fungicid în concentrațiile noastre pentru a omorî, în decurs de o oră, microorganismele însămînțate în timpul administrării. Desigur această condiție trebuie înscrisă în monografia generală.

Deși F.R. VIII cere ca soluțiile oftalmice să fie sterile, totuși nu indică controlul microbiologic al preparatelor. Considerăm util ca la monografia generală să se prevadă obligativitatea controlului sterilității după monografia indicată la medicamente injectabile.

Față de cele arătate propunem următoarea monografie generală pentru soluțiile oftalmice :

SOLUTIONES OPHTALMICAR

Soluții oftalmice

Sinonim colire

Soluțiile oftalmice sînt preparate farmaceutice lichide, apoase sau uleioase, limpezi, destinate tratamentului bolilor de ochi.

Preparare :

Soluţiile oftalmice apoase se prepară prin dizolvarea substanţelor medicamentoase în apă distilată proaspăt fiartă şi răcită în soluţii izotonice sau în soluţii-tampon izotonice, cu sau fără adaos de conservanţi şi se filtrează.

Soluţiile oftalmice uleioase se prepară cu ulei de floarea-soarelui neutralizat şi sterilizat *(Oleum helianthi neutralisatum).*

Condiţii generale

Soluţiile oftalmice hipotonice se izotonizează.

Cînd cantitatea de substanţă activă prescrisă este sub 1 g%, soluţia oftalmică se prepară prin dizolvarea substanţei active în soluţii izotonice sau, dacă natura substanţei active o permite, în dizolvant pentru soluţii oftalmice *(Solvens pro solutionem ophtalmicae).*

În cazul substanţelor care nu sînt stabile decît în mediul acid, se foloseşte ca dizolvant soluţia izotonică de acid boric.

Cînd cantitatea de substanţă activă depăşeşte 1 g%, cea necesară pentru izotonizare se calculează după formula dată în monografia : „Injectabilia".

Soluţiile oftalmice care conţin substanţe coloidale nu se izotonizează.

Soluţiile oftalmice care servesc la o singură aplicare se sterilizează.

Asigurarea sterilităţii la soluţiile oftalmice cu mai multe doze se face prin adăugarea de substanţe cu acţiune bactericidă şi fungicidă în concentraţiile necesare, pentru asigurarea sterilităţii pe toată durata tratamentului.

Variaţii în greutate. Cantitatea de soluţii oftalmice, preparate în farmacie nu trebuie să prezinte diferenţe mai mari faţă de cantitatea prescrisă decît cele prevăzute mai jos :

— pînă la 10 g soluţie 15%
— pînă la 50 g soluţie 10%
— peste 50 g soluţie 5%

Preparatele industriale trebuie să conţină cantitatea nominalizată pe eticheta produsului.

Determinare cantitativă

Conţinutul în substanţe active, determinat printr-o metodă adecvată, nu trebuie să difere faţă de cantitatea prescrisă, dacă în monografie nu este prevăzut altfel decît în limitele următoare :

— pentru cantităţi sub 0,1 g ± 15% ;
— pentru cantităţi de 0,11—0,25 g ± 10% ;
— pentru cantităţi mai mari ± 5%.

Aceste erori nu se aplică la preparatele industriale, care trebuie să corespundă prevederilor farmacopeei sau normelor interne.

Controlul sterilităţii la soluţiile oftalmice se va efectua după monografia descrisă la „Injectabilia".

Observaţii :

În farmacie soluţiile oftalmice se prepară la nevoie. Eliberarea soluţiilor oftalmice se face în flacoane prevăzute cu sistem de picurare. Pe etichetă, dacă este cazul, se notează termenul de valabilitate.

★

Se propune monografia pentru soluţiile oftalmice, în vederea introducerii în suplimentul F.R. VIII.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Farmacopeea americană, 1960, p. 825.
2. * * * — Farmacopeea austriacă, 1960, ed. a IX-a, p. 546.
3. * * * — Farmacopeea britanică, 1963, p. 1 069.
4. * * * — Farmacopeea franceză, 1965, ed. a VIII-a, p. 322.
5. * * * — Farmacopeea nordică, ed. Danica, 1963, p. 245.
6. * * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, 1965, p. 653.
7. DALE J. K., NOOK M. A., BARBIÈRE A. R. — *J. Amer. Pharm. Ass. Pharm.*, 1959, vol. XX, p. 32.
8. RINTELEN F. — *Ophtalmologica (Basel)*, 1951, vol. 121, p. 137.
9. ANDERSEN R. A. — *Austr. J. Pharm.*, 1965, p. 543—525.
10. NEUWALD şi colab. — *Arch. Pharm.*, 1959, nr. 2, p. 57.
11. JONAS J. — *Il Farmaco*, 1962, nr. 8, p. 429.
12. IONESCU-STOIAN P., COROI SANDA, GEORGESCU ELENA, BARON OLGA — *Farmacia (Buc.)*, 1967, nr. 3, p. 137.
13. IONESCU-STOIAN P., GEORGESCU ELENA, BARON OLGA, COROI SANDA — *Farmacia (Buc.)*, 1967, nr. 9, p. 513.

Articol intrat în redacţie la 17.I.1968.

Indicele de clasificare : 615.778 : 614.48

REFERATE

EVALUAREA COMPLEXĂ A MEDICAMENTELOR OFTALMICE MAGISTRALE, **M. Sarsunova, J. Kahay, O. Kadlecova, M. Salava**, Csl. Farm., 1968, vol. 17, nr. 2, p. 58—67

Studiul complex al calităţii picăturilor de ochi şi a unguentelor păstrate într-o secţie de oftalmologie a arătat că timpul şi condiţiile de conservare nu sînt în conformitate cu stabilitatea lor şi cu cerinţele pentru securitatea microbiologică.

Picăturile de ochi care conţin alcaloizi tropanici vor trebui să fie preparate în cantităţi care să poată fi consumate în curs de 14 zile şi conservate în sticle brune, lipsite de alcali şi bine închise. Acelaşi lucru este valabil pentru soluţiile de clorhidrat de pilocarpină.

Saptonex (a-carbetoxipentadeciltrimetilamoniu bromură) a fost găsit adecvat ca substanţă antimicrobiană în toate colirele care conţin alcaloizi. Soluţiile conţinînd tanin şi tetraborat de sodiu nu vor fi preparate în cantităţi stoc, datorită descompunerii taninului la pH alcalin, care rezultă din prezenţa celuilalt component.

Soluţiile de fluorecinat de sodiu trebuie să fie dispensate numai în cantităţi de o singură doză, potrivit datelor din literatură.

Colirele care conţin salicilat de fizostigmină sînt stabile timp de 14 zile, admiţînd că metabisulfitul de sodiu şi Septonex au fost adăugate ca antioxidant şi conservant. Acidul ascorbic poate fi, de asemenea, folosit pentru stabilizarea acestui preparat. Experimentările nu au dovedit nici o mărire a iritabilităţii soluţiei căreia i s-a adăugat acid ascorbic.

Preparatul aseptic, chiar cu adăugare de conservanţi, nu poate proteja ochiul de microorganisme datorită frecventelor contaminări plecînd de la materiile prime.

I. Popa

INCOMPATIBILITĂȚI TERAPEUTICE: INTERACȚIUNI ALE MEDICAMENTULUI, **Daniel A. Hussar**, Amer. J. Pharm., 1967, vol. 139, nr. 6, p. 215—233

Asocierea de medicamente poate duce la un antagonism sau sinergism. Acidul acetilsalicilic, dat împreună cu probenecidul sau cu sulfinpirazona, antagonizează acțiunea uricosurică a acestora. S-au constatat niveluri sanguine reduse de griseofulvină, ca urmare unui pretratament cu fenobarbital. Acțiunea anticoagulantă a warfarinei este antagonizată de doze sedative normale de fenobarbital. Sînt necesare cantități mai mari de anticoagulant cînd fenobarbitalul, glutetimida sau cloralhidratul sînt administrate simultan. Fenilbutazona potențează efectul anticoagulant al warfarinei. Pacienții supuși unui tratament cu anticoagulanți vor evita ingerarea de substanțe hepatotoxice și nefrotoxice. Penicilina, aparent, antagonizează efectul anticoagulant al heparinei. Fenilbutazona și sulfafenazolul inhibă metabolismul difenilhidantoinei, mărind astfel jumătatea de viață biologică a acesteia. Fenilbutazona și sulfafenazolul pot produce reacții hipoglicemice la pacienții tratați cu tolbutamidă. Administrarea de salicilați face să crească răspunsul hipoglicemic la cei tratați cu derivați de sulfoniluree. Efectul tolbutamidei este potențat de către dicumarol; pentru acest motiv, este recomandată fenindiona ca anticoagulant, deoarece nu pare să afecteze metabolismul tolbutamidei. Metabolizarea tolbutamidei se face la o viteză mai mică în prezența alcoolului. Cloramfenicolul și tetraciclina pot antagoniza acțiunea bactericidă a penicilinei. Clortetraciclina și eritromicina interferează cu activitatea penicilinei. Calciul și magneziul antagonizează acțiunile tetraciclinelor.

Tranchilizantele fenotiazinice sînt potențializate de variate hipnotice, narcotice și analgezice. Acțiunea derivaților barbiturici este potențată de către fenotiazinice, meprobamat, rezerpină și alcool. Glicozizii digitalici și diureticele tiazidice pot cauza o depliție a potasiului, care are ca urmare o mărire a sensibilității inimii la digitală rezultînd aritmii. Reducerea incidenței cristaluriei cu sulfonamide se realizează prin alcalinizarea urinii.

I Popa

ALANTOINA, ACEASTĂ NECUNOSCUTĂ, **M. Perrussot**, Rev. Techn. Pharm., 1968, vol. XIII, nr. 74, p. 5 491—5 506

Intrată mai de curînd în dermatofarmacie și în cosmetologie, alantoina intră și în componența unui medicament contra ulcerului stomacal.

Încă din 1568, botanistul Turner semnalează că rădăcina de Grande Consoude (familia *Boraguiacee)*, măcinată sau ca decoct, dă rezultate bune în inflamații și în răni pe care le cicatrizează repede. Eficacitatea a fost remarcată în cursul războiului de secesiune și a primului război mondial. Din rădăcină, Macarister — în 1912 — a reușit să extragă o substanță cristalină strălucitoare, care la analiza chimică s-a dovedit a fi glioxilureidă sau alantoină, care apoi s-a preparat pe cale de sinteză. Pentru faptul că este prezentă în lichidul fetal alantoic, substanța a primit numele de alantoină.

Alantoina este diureida acidului glioxalic (5-ureido-hidantoin) și sinteza ei fusese făcută încă din secolul trecut de către Woehler și Liebig (1838), Schliper (1848) și Neubauer (1856). Sinteza a fost realizată pe 3 căi: prin oxidarea acidului uric în mediu alcalin; prin reacția acidului glioxalic asupra ureei și încălzind ureea cu acid dicloracetic.

Ea are caracter amfoter și pe această bază s-au obținut un număr de compuși foarte interesanți din punct de vedere dermatologic. Este folosită în concentrații variabile de la 0,25 la 0,50%.

Cu alantoina s-au obținut o serie de preparate: cremă pentru mîini, loțiune pentru mîini, loțiune solară, baton pentru buze, pomadă pentru buze, cremă de noapte, loțiune contra transpirației, loțiuni după ras, cremă și pudră pentru copii și pentru care în lucrare sînt indicate și modurile de preparare ale formelor amintite.

I. Popa

SOMMAIRE

Revue générale Page.

Em. Manolesco — *Chimiothérapiques antituberculeux* 513

Travaux originaux. Recherches expérimentales

P. Ionesco-Stoian, A. Moldovan — *La libération in vitro des substances actives des comprimés avec action prolongée à base de matrice de polyéthylène amyl-sodium. Note IV. La variation de la résistance mécanique des comprimés de polyéthylène amyl-sodium à la modification de la pression de compression* 525

Gh. Morait, Paraschiva Bârză, V. Turcouleţ — *Contribution à l'analyse de l'aminophénasone de mélanges pharmaceutiques. Note II.* 533

Silvia Boteanu, Maria Medianu, H. Hoffmann — *Influence des agents physiques sur les formes pharmaceutiques à antibiotiques. Note I. Comprimés à novobiocyne* 539

Doina Albulesco, Denisa Mihele — *Contribution à l'étude pharmacognostique des produits Herba anserinae et Herba agrimoniae* . . . 545

Maria Gáspár, I. Papp — *L'étude de la détermination polarographique de la santonine. Note I. Influence du pH sur la reproductibilité des courbes polarographiques* 555

Technique et rationalisation du travail

A. Moldovan, Maria Medianu, Elena Aiteanu — *Comprimés anti-tussifs avec action prolongée. L'étude de certains facteurs concernant les conditions de préparation et la dynamique de libération* 561

Elena Georgesco, Olga Baron, Sanda Coroi — *Projet de monographie générale. Solutions ophtalmicae pour le Supplément de la Pharmacopée Roumaine VIII* 569

Comptes rendus

INHALT

Allgemeinreferate Seite

Em. Manolescu — *Antituberkulöse Chemotherapeutika* 513

Originalbeiträge. Experimentelle Untersuchungen

P. Ionescu-Stoian A. Moldovan — *Die Abgabe in vitro der Wirkstoffe aus Tabletten mit verzögerter Wirkung auf der Grundlage einer Polyäthylen-Amylnatrium-Matrize. IV. Mitteilung. Schwankung des mechanischen Widerstands der polyäthylen-Amylnatrium-Tabletten bei Änderung der Druckkraft* 525

Gh. Morait, Paraschiva Bârză, V. Turculeţ — *Zur Analyse von Aminophenazon in pharmazeutischen Gemischen. II. Mitteilung* 533

Silvia Boteanu, Maria Medianu, H. Hoffman — *Der Einfluss physikalischer Faktoren auf die pharmazeutischen Formen mit Antibiotika. I. Mitteilung. Die Novobiocyntabletten* 539

Doina Albulescu, Denisa Mihele — *Zum pharmakognostischen Studium der Drogen Herba anserinae und Herba agrimoniae* 545

Maria Gáspár, I. Papp — *Die polarographische Santoninbestimmung. I. Mitteilung. Einfluss des pH-Wertes auf die Reproduzierbarkeit der polarographischen Kurven* 555

Arbeitstechnik und -rationalisierung

A. Moldovan, Maria Medianu, Elena Aiteanu — *Hustentabletten mit Langzeitwirkung. Untersuchung einiger Faktoren hinsichtlich der Zubereitungsbedingungen und der Abgabedynamik* 561

Elena Georgescu, Olga Baron, Sanda Coroi — *Der Entwurf für die allgemeine Monographie Solutiones ophthalmicae für den Ergänzungsband der R. Ph. VIII* 569

Referate

CONTENTS

General Reports

Page

Em. Manolescu — *Anti-Tuberculous Chemotherapeutic Substances* 513

Original Contributions. Experimental Studies

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *In vitro Transfer of Active Substances from Long-Action Tablets Based on Templates Made of Amyl-Sodium Polyethylene. Note IV. Variation of Mechanic Resistance of Tablets Made from Amyl-Sodium Polyethylene According to Pressure Changes During Processing* 525

Gh. Morait, Paraschiva Bârză, V. Turculeţ — *Contribution to Analysis of Aminophenazone from Pharmaceutical Mixtures. Note II.* 533

Silvia Boteanu, Maria Medianu, H. Hoffman — *Influence of Physical Agents on Pharmaceutical Preparations Containing Antibiotics. Note I. Tablets with Novobiocin* 539

Doina Albulescu, Denisa Mihele — *Contributions to the Pharmacognostic Study of Herba anserinae and Herba agrimoniae* 545

Maria Gáspár, I. Papp — *A Study on the Polarographic Determination of Santoniu. Note I. Influence of pH on the Reproductibility of Polarographic Recordings* 555

Technique and Work Rationalization

A. Moldovan, Maria Medianu, Elena Aiteanu — *Long-action Tablets against Coughing. A Study of Factors Concerning Conditions for Preparation and Transfer Dynamics* 561

Elena Georgescu, Olga Baron, Sanda Cervi — *A Project for a General Monograph on Solutiones ophthalmicae for the 8-th Edition of the Romanian Pharmacopoea Supplement* 569

Raports

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты

стр

Э. Манолеску — *Противотуберкулезные химиотерапевтические препараты* . . 513

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

П. Ионеску-Стоян, А. Молдован — *Утрата in vitro действующих начал, — содержащихся в таблетках пролонгиированного действия, приготовленных на основе амилнатриевого полиэтилена. Сообщение IV. Вариации механической резистентности таблеток из амилнатрия полиэтилена в зависимости от изменений силы давления, применяемого при их приготовлении* 525

Г. Мораит, Параскива Бырза, Г. Туркулец — *К вопросу анализа аминофеназона, содержащегося в аптечных смесях. Сообщение II* 533

Сильвия Ботяну, Мария Медиану, Г. Гоффманн — *Влияние физических факторов на аптечные формы, содержащие антибиотики. Сообщение I. Таблетки, содержащие новобиоцин* 539

Дойна Албулеску, Дениса Михеле — *К вопросу фармакогностического исследования препаратов Herba anserinae* и *Herba agrimoniae* 545

Мария Гашпар, И. Папп — *Исследования по вопросу полярографического определения сантонина. Сообщение I. Влияние pH на воспроизводимость полярографических кривых* 555

Техника и рационализация труда

А. Молдован, Мария Медиану, Елена Аитяну — *Обладающие пролонгированным действием таблетки против кашля. Исследование некоторых факторов в связи с условиями приготовления таблеток и в связи с динамикой утраты действующих начал* 561

Елена Джорджеску, Ольга Барон, Санда Корой — *Проект общей монографии solutiones ophtalmicae для дополнения Румынской Фармакопеи, изд. VIII* 569

Рефераты

SUMAR

Referate generale

Em. Manolescu — *Chimioterapice antituberculoase* 513

Lucrări originale. Cercetări experimentale

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Cedarea in vitro a substanțelor active din comprimatele cu acțiune prelungită pe bază de matriță de polietilenă amil-sodiu. Nota a IV-a. Variația rezistenței mecanice a comprimatelor de polietilenă amil-sodiu la modificarea presiunii de comprimare* . 525

Gh. Morait, Paraschiva Bârză, V. Turculeț — *Contribuții la analiza aminofenazonei din amestecuri farmaceutice. Nota a II-a* 533

Silvia Boteanu, Maria Medianu, H. Hoffmann — *Influența agenților fizici asupra formelor farmaceutice cu antibiotice. Nota I. Comprimate cu novobiocină* 539

Doina Albulescu, Denisa Mihele — *Contribuții la studiul farmacognostic al produselor Herba anserinae și Herba agrimoniae* 545

Maria Gáspár, I. Papp — *Studiul determinării polarografice a santoninei. Nota I. Influența pH asupra reproductibilității curbelor polarografice* 555

Tehnică și raționalizarea muncii

A. Moldovan, Maria Medianu, Elena Aiteanu — *Comprimate antitusive cu acțiune prelungită. Studiul unor factori privind condițiile de preparare și dinamica de cedare* 561

Elena Georgescu, Olga Baron, Sanda Coroi — *Proiect de monografie generală. Solutiones ophtalmicae pentru Suplimentul F. R. VIII* . . . 569

Referate

N'oubliez pas de renouveler votre abonement pour l'année 1968 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : CARTIMEX P.O.B. 134—135, Bucarest — Roumanie — **ou aux firmes suivantes :**

ALBANIE	— Ndermarja Shtetnore e Botimeve — Tirana
ALLEMAGNE (République Démocratique d')	— Deutscher Buch Export u. Import Leninstr. 16 — Leipzig 701
ALLEMAGNE (République (Fédérale d')	— Kubon & Sagner — P.O.B. 68 — München 34 — W. E. Saarbach — P.O.B 1510 — 6 Köln
AUSTRALIE	— Current Book Distributors 168—174 Day Street-Sydney
AUTRICHE	— Globus zeitungs — Druck und Verlagsaustatt G.m.b.H. 1250, Hochstädtpatz 3, Wien
BELGIQUE	— Du Monde entier, 5, Place de St. Jean — Buxelles — Agence et Messageries de la Presse, 14—22, Rue du Persil — Bruxelles I
BULGARIE	— Hemus 11, rue Place Havcikov, Sofia
CANADA	— Progress Books, 44, Stafford Street — Toronto — International Subscription Agency Periodials, 5090 Papineau — Montreal 34
CHINE (République Populaire de la)	— Waiwen Shudian — P.O.B. 88 — Peking
CORÉE (République Populaire Démocratique de la)	— Chulphanmul — Phenian
CUBA	— Cubartimpex, Simon Bolivar I, Palacio Aldanco Building, Habana.
DANEMARK	— Ejnar Munksgaard, Norregade 6 — Kopenhagen K.
ESPAGNE	— Libreria Herder Calle de Balmos 26 — Barcelona
ETATS-UNIS	— Fam Book Service 69 Fifth Avenue Suite 8 F, New York 10003, N. Y. — Continental Publications 111, South Mermanee Ave. St. Louis, Missouri 63105
FINLANDE	— Akatemien Kirjakauppa — P.O.B. 128 — Helsinki
FRANCE	— Nouvelles Messageries de la Presse Parisienne, 111, Rue Réaumur — Paris II
GRÈCE	— Atome, Karagheorghi Servivas 7 — Athènes
HONGRIE	— Kultura P.O.B. 149 — Budapest 62
ISRAEL	— Haiflepac Ltd. 11, Arlosoroff Street — Haifa — Lepac 15 Rambam Street, Tel Aviv
ITALIE	— Sc. Co. Lib. Ri. Export — Import, Piazza Margana 33 — Roma
JAPON	— Nauka Ltd. Minami — Ikebukuro 2 — chome Toshimaku, Tokyo
LICHTENSTEIN	— Scientifical Periodicals Corp. Ltd. 534 Alterebachstrasse — Vadez
MONGOLIE	— Mongolgosknigotorg Ulan Bator
NORVÈGE	— North Bogimport P.O.B. 3267 — Oslo
PAYS-BAS	— Meulenhoff, Beulingsgtraat 2 — Amsterdam — Swets & Zeitlinger, Keizersgracht 471—487 — Amsterdam
POLOGNE	— Ruch Ul. Wilcza — Warszawa 46
PORTUGAL	— Libraria Bucholz Lisboa — Avda Liberdade
ROYAUME-UNI	— Collet's Holdings Ltd., Denington Estate Wellingborough Northants — Central Books Ltd. 37, Grays Inn Road — London W. C. 1.
SUÉDE	— CD. C. Fritze Fredgaten 2 — Stockholm 16
SUISSE	— Pinkus & Cie Froschaugasse 7 — Zürich
TCHÉCHOSLOVAQUIE	— ARTIA Ve Smeckach 30 — Praha I
U.R.S.S.	— Mejdunarodnaia Kniga, Moskwa G 200
VIETNAM (République Démocratique du)	— So Xuat Nhap Khap Sach Bao Hai Ba Trung 32 — Hanoi
YOUGOSLAVIE	— Jugoslovenska Knijiga Terazije 27 — Beograd — FORUM I Vojvode Misica — Novisad — Prosveta Terazije 16/1 — Beograd

RENSEIGNEMENTS pour échanges ou toutes autres communications concernant les collaborations à : UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE — **Bucarest, Rue Progresului 10 — Roumanie**

REVUES SCIENTIFIQUES MÉDICALES EDITÉES PAR
L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES
DE LA RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

CHIRURGIA	(12 fois par an)
DERMATO-VENEROLOGIA	(6 fois par an)
FARMACIA	(12 fois par an)
FIZIOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
FTIZIOLOGIA	(6 fois par an)
IGIENA	(12 fois par an)
MEDICINA INTERNĂ	(12 fois par an)
MICROBIOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	(6 fois par an)
MORFOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
MUNCA SANITARĂ	(12 fois par an)
NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA	(6 fois par an)
OBSTETRICA ŞI GINECOLOGIA	(6 fois par an)
OFTALMOLOGIA	(4 fois par an)
ONCOLOGIA ŞI RADIOLOGIA	(6 fois par an)
OTO-RINO-LARINGOLOGIE	(4 fois par an)
PEDIATRIA	(6 fois par an)
REVISTA SANITARĂ MILITARĂ	(6 fois par an)
SPITALUL	(4 fois par an)
STOMATOLOGIA	(6 fois par an)
VIAŢA MEDICALĂ	(24 fois par an)

DEC 2

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D. G. P. nr. 10/5685/1967

I P I – cd 5666 41.500 Lei 6

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil : prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct : Prof. E. CIONGA
Secretari de redacție: farm. ȘT. TAMAȘDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DAIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

10

Octombrie 1968

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Bucureşti, str. Progresului 8—10, sector VII
Telefon 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenţia cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale publică un număr de 20 de reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecţie a revistelor care vă interesează abonaţi-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	TITLUL	Nr. de apariţii anuale	Costul unui abonament anual
1.	Chirurgia	12	120
2	Dermato-Venerologia	6	60
3	Farmacia	12	72
4.	Fiziologia normală şi patologică	6	72
5	Ftiziologia	6	60
6.	Igiena	12	96
7.	Medicina internă	12	108
8.	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9.	Morfologia normală şi patologică	6	72
10.	Munca sanitară	12	36
11.	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12.	Obstetrica şi Ginecologia	6	72
13.	Oftalmologia	4	40
14.	Oncologia şi Radiologia	6	72
15.	Oto-Rino-Laringologie	4	40
16.	Pediatria	6	48
17.	Revista sanitară militară	6	48
18	Spitalul	4	32
19.	Stomatologia	6	60
20.	Viaţa medicală	24	144

Nu se fac abonamente prin factorii poştali, iar publicaţiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioşcuri de difuzare a presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1969 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat şi integral costul lor.

Abonamentele se primesc la filialele U.S.S.M., între 15 septembrie şi 15 decembrie 1968.

Instituţiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o trimit prin filialele U.S.S.M., în aceeaşi perioadă cu obligaţia de a achita costul acestora în trim. I. 1969, indicînd în comandă contul de virament al instituţiei respective.

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTA A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 10 OCTOMBRIE 1968

În preajma Congresului național de farmacie

Între 7 și 9.XI.1968, se vor desfășura, la București, lucrările Congresului național de farmacie, organizat de U.S.S.M., Societatea de farmacie.

Sîntem la a treia manifestare științifică-profesională de acest gen, care are loc după 1944, în condițiile deosebit de favorabile create de P.C.R. și guvernul Republicii Socialiste România.

În cei 24 de ani de la eliberarea Patriei noastre, au avut loc prefaceri însemnate în domeniul medicamentului.

Astfel, s-a organizat și dezvoltat, an de an, industria națională de medicamente, s-a extins rețeaua de unități, a sporit numărul cadrelor de specialitate și s-a ridicat calificarea lor la un nivel superior. Toate acestea au contribuit la afirmarea sectorului farmaceutic din punct de vedere științific.

Continuînd o veche tradiție științifică, Facultățile noastre de farmacie, I.C.S.M.C.F. și I.C.C.F. au elaborat, mai ales în ultimii ani, lucrări deosebit de valoroase, la care s-au adăugat numeroase lucrări importante realizate de fabricile de medicamente, laboratoarele de specialitate din țară și de farmacii.

Dezvoltarea sectorului farmaceutic a avut ca rezultat și creșterea numărului de farmaciști cu pregătire profesională permanent îmbunătățită, prin cursuri de perfecționare și specializare, precum și prin îndrumarea tehnică primită din partea cadrelor de specialiști din facultăți și institute.

Dezvoltarea impetuoasă a industriei farmaceutice naționale, bazată în principal pe utilizarea materiilor prime indigene, atît în domeniul sintezei, cît și al extracției, a determinat valorificarea, din ce în ce mai mult, a bogățiilor naturale printre care se numără și plantele medicinale, a căror cultură, recoltare, selecționare și utilizare se efectuează prin metode științifice avansate.

Toate aceste realizări se vor reflecta în lucrările Congresului național de farmacie, făcîndu-le cunoscute pe plan național și internațional.

Organizat pe 5 secții de specialitate (Sinteze de medicamente; Tehnologie și organizare farmaceutică; Plante medicinale; Control fizico-

chimic al medicamentului ; Control biologic al medicamentului), Congresul național de farmacie va permite dezbateri ample asupra unui cerc larg și variat de teme care vor face obiectul a 224 de comunicări, din care 24 aparțin oaspeților de peste hotare. Comunicările vor fi prezentate în limbile română, engleză, franceză, germană și rusă.

În afară de lucrările în secții, vor avea loc dezbateri la „Masa rotundă" pe o temă de actualitate : „Macromoleculele în practica farmaceutică". Actualitatea acestei teme este relevată și de faptul că de curînd a fost organizată, în țara noastră, o Conferință de chimie macromoleculară, care a reunit numeroși oameni de știință și specialiști de mare prestigiu, din țara noastră și din străinătate.

Cu prilejul congresului, Direcția generală farmaceutică a Ministerului Sănătății organizează o expoziție, care va prezenta medicamentele noi produse de industria farmaceutică națională, apreciate în țară și peste hotare. Prin exponatele sale, expoziția va ilustra, în mod sugestiv, realizările obținute de institutele de cercetări, fabricile de medicamente și sectorul de difuzare a medicamentelor din țara noastră.

Programul congresului va fi completat cu vizite la Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice și la Uzina de medicamente București, cu o excursie pe Valea Prahovei și cu un spectacol folcloric special.

Congresul național de farmacie își propune să facă cunoscut stadiul actual al cercetării științifice în domeniul medicamentului și al orientării profesionale a farmaciștilor noștri, realizările și perspectivele industriei naționale de medicamente, directivele de dezvoltare, în viitor, a sectorului farmaceutic.

Pentru atingerea acestor obiective este necesară participarea amplă și entuziastă a tuturor specialiștilor din domeniul farmaceutic.

Congresul național de farmacie trebuie să fie un prilej pentru întărirea legăturilor cu oamenii de știință de peste hotare.

El trebuie să demonstreze că astfel de manifestări științifice sînt menite să unească popoarele lumii și să servească cauza păcii.

Prof. GH. CIOGOLEA

Președintele Comitetului de organizare
a Congresului

Congresul național de farmacie

Trăim într-o epocă în care descoperirile în domeniul medicamentului se desfășoară într-un ritm rapid, apărînd în fiecare an noi medicamente, care înlocuiesc pe cele depășite de progresele terapeutice.

În ultimii 20 de ani, investițiile în domeniul industriei farmaceutice au crescut foarte mult, ceea ce a permis obținerea de medicamente eficace pentru combaterea, reducerea sau eradicarea unor boli, cum sînt : tifosul exantematic, paludismul, unele boli contagioase, sifilisul, bolile parazitare, tuberculoza și altele.

Descoperirile în domeniul medicamentelor întăresc speranțele oamenilor în găsirea unor remedii pentru tratamentul cancerului, în combaterea bolilor virale, cardiovasculare, a bolilor vîrstelor înaintate și trezesc entuziasmul în posibilitatea prelungirii perioadei de vigoare a vîrstei adulte, eventual și a vîrstei medii.

Cercetările farmaceutice din țara noastră, efectuate în institute, în învățămînt și în fabrici, au fost corelate cu necesitățile ocrotirii sănătății publice și cu dezvoltarea industriei noastre de medicamente. Planurile de cercetare, elaborate de Ministerul Sănătății, Ministerul Învățămîntului și Ministerul Industriei Chimice și coordonate de Consiliul național al cercetărilor științifice, au abordat, atît studii cu caracter teoretic fundamental, cît și studii care și-au găsit aplicarea în practica farmaceutică, aducînd astfel un aport la îmbunătățirea asistenței cu medicamente din țara noastră.

Aceste preocupări complexe se concretizează în lucrările ce se comunică în parte la Congresul național de farmacie din 7—9.XI.1968 și în numeroase brevete.

În cadrul Secției de sinteză, sînt prezentate o serie de lucrări cu caracter teoretic, care își pot găsi aplicare în obținerea unor materii prime necesare industriei farmaceutice sau în realizarea unor compuși chimici cu eventuale acțiuni terapeutice. Menționez, în acest sens, lucrările din domeniul peptidelor de sinteză, obținerea unor derivați piridinici prin descărcări electrice de înaltă frecvență, precum și unele procedee originale de sinteză.

Primii paşi făcuţi în domeniul citostaticelor au stimulat eforturile cercetătorilor în vederea găsirii de noi substanţe pentru combaterea cancerului. O bună parte din lucrările prezentate la congres oglindesc preocuparea de a realiza noi substanţe de sinteză din această grupă.

O serie de lucrări se ocupă de penicilinele de semisinteză, produşi care au cunoscut succese remarcabile în ultimii ani.

Din lucrările înscrise în cadrul Secţiei de tehnică farmaceutică, se desprind preocupări de studii teoretice privind fundamentarea unor mecanisme de reacţie dintre substanţele medicamentoase şi substanţe ajutătoare (macromolecule, tensioactivi). Pe măsură ce s-a lărgit utilizarea unor excipienţi moderni care aduc îmbunătăţiri în realizarea formelor farmaceutice, au început să se cunoască şi inconvenientele lor. La această secţie, o serie de lucrări aduc contribuţii asupra indicaţiilor şi contraindicaţiilor acestor excipienţi, folosiţi la prepararea medicamentelor lichide.

Foarte multe cercetări s-au publicat în ultimii ani privitor la elucidarea factorilor fizico-mecanici, care concură la prepararea comprimatelor. Aceleaşi preocupări se oglindesc în programul şedinţelor Secţiei de tehnică farmaceutică, unde sînt înscrise o serie de lucrări care abordează unii factori fizici sau noi tehnologii, privind comprimatele cu desfacere imediată şi cele cu acţiune prelungită sau formele efervescente.

Alte lucrări aduc contribuţii în studiul unguentelor, supozitoarelor, suspensiilor, colirelor, soluţiilor extractive sau în controlul formelor farmaceutice.

Secţia a III-a a congresului este consacrată controlului fizicochimic al medicamentelor. Majoritatea lucrărilor abordează determinarea cantitativă a unor substanţe medicamentoase, ca atare sau în forme farmaceutice, precum şi dozarea unor componente active în amestecuri. Alte lucrări se referă la combinaţiile complexe ale unor substanţe medicamentoase, la punerea în evidenţă sau la determinarea cantitativă a unor impurităţi. În cercetările prezentate se aplică metode moderne, ca : spectrofotometria, cromatografia, amperometria, culometria, nitritometria şi altele.

Ţara noastră, avînd un climat variat, dispune de bogate bazine de plante medicinale. O serie de lucrări prezentate în cadrul Secţiei de plante medicinale au ca preocupare cunoaşterea acestor resurse de materii prime din diferite regiuni ale ţării, din flora spontană.

Alte lucrări abordează studii farmacognostice, aducînd contribuţii la cunoaşterea caracterelor unor plante medicinale, date noi în legătură cu compoziţia în principii active, dinamica acumulării principiilor active în diferite organe ale plantelor, precum şi contribuţii valoroase la studiul sistematic al unor produse vegetale pe date biologice şi fitochimice.

Sînt prezentate, de asemenea, tehnologii de extragere a unor principii active, în scopul valorificării superioare a plantelor medicinale.

În cadrul Secţiei de control biologic, majoritatea lucrărilor se referă la studiul farmacologic al unor substanţe de sinteză sau al unor extracte din plante medicinale sau produse animale.

Sînt abordate, de asemenea, mecanisme de acţiune şi modificările produse asupra unor enzime sau a unor substraturi din organism.

Merită subliniată, totodată, preocuparea pentru stabilirea unor teste farmacologice, în scopul punerii în evidenţă a acţiunii unor substanţe,

precum și a unor efecte nocive asupra organelor sau sistemelor mari din organism.

Un număr mai redus de lucrări se referă la studii toxicologice sau la studiul clinic al unor medicamente.

În cadrul celor 5 secții, sînt prezentate 221 de lucrări ale specialiștilor din țara noastră. Pe lîngă lucrările specialiștilor români, mai multe personalități din 15 țări au anunțat că vor participa cu comunicări abordînd probleme din tematica congresului.

Congresul se va încheia cu o discuție la *Masa rotundă*, cu o tematică de actualitate pentru practica farmaceutică : „Macromoleculele folosite în tehnica farmaceutică". La discuții vor participa oaspeți de peste hotare și specialiști din țara noastră.

Activitatea științifică a cadrelor farmaceutice și medicale din țara noastră a crescut an de an, obținîndu-se succese importante în dezvoltarea industriei de medicamente și asigurarea unei asistențe cu medicamente eficace. Activitatea științifică valoroasă a farmaciștilor români este recunoscută pe plan internațional și este atestată prin conferirea unor premii sau titluri academice de către forurile în drept din țară și din străinătate, precum și prin cooptarea unor specialiști în societăți sau comisii internaționale, sau în comisiile de conducere ale acestora.

O serie de farmaciști participă tot mai larg la manifestările științifice internaționale, unde își aduc contribuția la temele discutate.

Congresul de farmacie din București va fi un nou prilej pentru afirmarea științelor farmaceutice românești și pentru un larg schimb de experiență cu numeroase personalități din alte țări.

Prof. dr. doc. P. IONESCU-STOIAN
Secretar general al Congresului național de farmacie

REFERATE

HEMOLIZA ERITROCITELOR DE CĂTRE CONSERVANȚII ANTIBACTERIENI, ACTIVITATEA HEMOLITICĂ A DIACETATULUI DE CLORHEXIDINĂ, **H. C. Ansel**, *Pharm. Sci*, 1967, vol. 26, p. 616

Autorul demonstrează acțiunea distructivă a diacetatului de clorhexidină asupra eritrocitelor de iepure într-o gamă de concentrații similară celei necesare pentru obținerea efectului antimicrobian, hemoliza și bacterioliza apărînd la același nivel de dozare. Modul de acțiune al diacetatului de clorhexidină față de microorganisme și eritrocite este similar, manifestîndu-se prin alterarea structurii și funcției membranei celulare. Activitatea hemolitică a diacetatului de clorhexidină a fost redusă în prezența polietilenglicolului cu diferite greutăți moleculare și a dimetilsulfoxidului. Această interferență în activitatea diacetatului de clorhexidină este explicată în două moduri posibile : a) o interacțiune chimică între diacetatul de clorhexidină și substanțele adăugate ; b) efectele substanțelor tensioactive adăugate și a acetatului de clorhexidină, care fac activitatea hemolitică a acestuia din urmă mai puțin pronunțată.

Autorul este adeptul mai mult al celei de-a doua ipoteze.

E. Savopol

DESPRE AMESTECURILE NERAȚIONALE ALE MEDICAMENTELOR, **M. Guillot**, *Il farmaco*, 1968, vol. 20, nr. 1

Autorul discută aspectele problemei amestecurilor de medicamente, în lumina recomandărilor făcute de Colegiul național al farmaciștilor și medicilor. Aceste recomandări scot în evidență responsabilitatea medicilor pentru accidentele cauzate de asocierea de specialități farmaceutice la formulele magistrale, chiar dacă au avizul farmacistului sau al fabricantului, precum și pentru accidentele cauzate de administrarea simultană de soluții injectabile în aceeași seringă sau în perfuzii. Se arată că la avizarea unui medicament nou care prezintă o asociere de 2—3 substanțe active cunoscute sub raportul farmacologic, este, totuși, impus controlul clinic.

Această precauție este lăsată însă la o parte de unii medici care prescriu sau aplică astfel de amestecuri fără să aibă experiență.

Un alt aspect discutat este cel al amestecurilor magistrale, în care se prescrie și o substanță care se găsește numai sub formă condiționată (comprimate, fiole). Și în acest caz, autorul arată riscul realizării unui medicament instabil, deoarece nu are documentația respectivă și nu cunoaște interacțiunile noului medicament cu componentele prescripției și, ceea ce este mai greu de precizat, compatibilitatea famacologică a acestora în amestec.

În continuare, se discută cazul cocteilurilor utilizate în chirurgie și care sînt experimentate în numeroase cazuri, cînd produsul poate fi considerat suficient de sigur. Nu aceeași situație se prezintă la introducerea succesivă, în cursul unei perfuzii, a diferitelor soluții injectabile în lichidul perfuzat, fapt dictat de starea pacientului, cînd medicul nu are nici timpul necesar, nici mijloace rapide de documentare pentru a se asigura dacă amestecul realizat nu constituie o incompatibilitate.

Pe de altă parte, s-au publicat, în anul 1966 (Gaultier și col. ; Ellenhorn și colab.), liste cu amestecuri care au provocat accidente, cum sînt : hipotensivi cu cloral, tranchilizanți, Novurit ; anticoagulanți cu steroizi, barbiturici, antitiroidieni ; alcool cu barbiturici, cicloserină, H.I.N., amidazin ; cloroform cu adrenalină ; laxative cu salidiuretice ; vaccinuri cu steroizi ; insulină cu atropină ; tetraciclină și raze U. V. ; nesdonal și scopolamină ; rezerpină cu fenilbutazonă ; Ginergen și corticosteroizi; streptomicină și Flaxedil sau tubocurarină ; eter și neomicină, nesdonal și rezerpină ; fenilbutazonă și Warfavină etc.

Autorul arată că, deși aceste amestecuri au dus la un accident real, nu trebuie trecută cu vederea și starea bolnavului cu sensibilitatea sa personală față de medicamente.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 10, anul 1968

Bazele biogenetice ale formării principiilor active în plante

E. GRIGORESCU

Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie, Iași

Problema biosintezei unor substanțe dotate cu acțiune farmacodinamică, din componența drogurilor vegetale, a fost pusă încă de la sfîrșitul secolului trecut de către părintele farmacognoziei, Alfred Tschirch (1).

Calea de formare a acelor substanțe care reprezintă principiile active ale produselor vegetale a constituit, în ultimul timp, o preocupare pentru aproape toți specialiștii în farmacognozie, care întreprindeau studii de fitochimie. Aceste cercetări porneau de la observațiile ce demonstrau că substanțele chimice din plante au deseori o evoluție foarte complicată.

Descoperirea tuturor transformărilor pe care o substanță activă de suferă de la apariția sa în metabolismul plantei și pînă la degradarea catabolică, dă indicații valoroase pentru latura practică a farmacognoziei.

Cunoașterea căilor de formare a principiilor active, precum și procesele chimice care conduc la degradarea lor în cadrul metabolismului plantei dau posibilitatea elaborării metodologiei generale pentru prelucrarea plantelor medicinale, în vederea obținerii unor produse de calitate superioară și care să păstreze intactă activitatea lor în cursul conservării.

Studiile de biochimie vegetală întreprinse au făcut ca, actualmente, să se cunoască, cu suficientă certitudine, căile de formare a multora dintre principiile active sau grupuri de principii active ca parte integrantă a metabolismului vegetal.

Se cunosc, în unele cazuri, precursorii biochimici ai substanțelor pe care le urmărim, transformarea acestora în metaboliți finali, cu toate etapele intermediare și sistemele enzimatice aferente, ca și mecanismele biochimice la care aceste substanțe participă. În alte cazuri se cunosc doar cîteva secvențe metabolice și atunci, pentru completarea procesului, s-a recurs la explicații ipotetice. În sfîrșit, sînt cîteva substanțe,

ce constituie principii active și despre soarta cărora nu se cunoaște încă nimic.

Totuși, tabloul general al legăturilor biogenetice naturale dintre principiile active și mersul biosintezei lor este, cel puțin pentru reperele sale principale, bine conturat.

Cunoașterea tuturor acestor aspecte are o importanță covîrșitoare, atît pentru fundamentarea teoretică a farmacognoziei moderne, cît și pentru practica farmacognostică.

În cele ce urmează, vom reda foarte schematic, o prezentare — mai mult sau mai puțin convențională — a modului de formare a celor mai importante principii active utilizate de terapeutica actuală.

★

Originea tuturor substanțelor din lumea vegetală se află în sinteza primară („fotosinteza") care, cu ajutorul energiei solare și a echipamentului enzimatic adecvat, transformă în substanță organică, carbonul, pus la dispoziție sub formă de CO_2. Ne referim numai la asimilația clorofiliană, modul de nutriție al plantelor verzi, chimiosinteza fiind foarte restrînsă la numai cîteva bacterii, iar plantele saprofite utilizînd materie organică gata preparată.

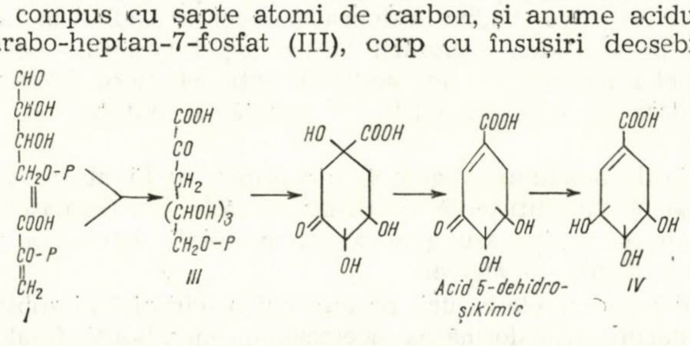
Cercetările din ultimii ani au adus multe precizări în acest proces extrem de complicat și alcătuit dintr-un mare număr de faze. Concepțiile vechi au fost definitiv infirmate, s-au stabilit cele mai importante reacții chimice care au loc, dar se mai poartă discuții în legătură cu mecanismele de transport electronic și de energie.

Ciclul fotosintezei, baza metabolismului glucidic la vegetale, este sediul biosintezei și furnizorul de glucide de la cele mai simple pînă la cele mai complicate, pentru toate plantele cu clorofilă.

O serie de principii active formate din oze simple, ozide cu grad redus de polimerizare, poliheloizide ca : amidonul, inulina sau poliuronida, ca : gumele, mucilagiile, pectinele, se produc în plante pe această cale.

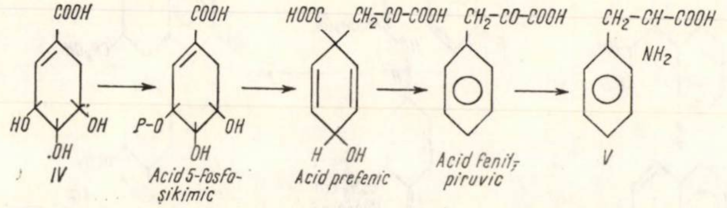
Unul dintre intermediarii cei mai importanți, în ciclul fotosintezei, este acidul piruvic, în forma sa enolică. Acesta se formează ca urmare a unui lanț de reacții, în care, prin mai multe faze intermediare și cu ajutorul legăturilor fosforice macroergice, acidul gliceric fosforilat trece în acid piruvic și mai departe în acid fosfoenol piruvic (I).

Prin condensarea sa cu o moleculă de d-eritroză-4-fosfat (II) ia naștere un compus cu șapte atomi de carbon, și anume acidul 2-ceto-3-dezoxi-D-arabo-heptan-7-fosfat (III), corp cu însușiri deosebite în bio-



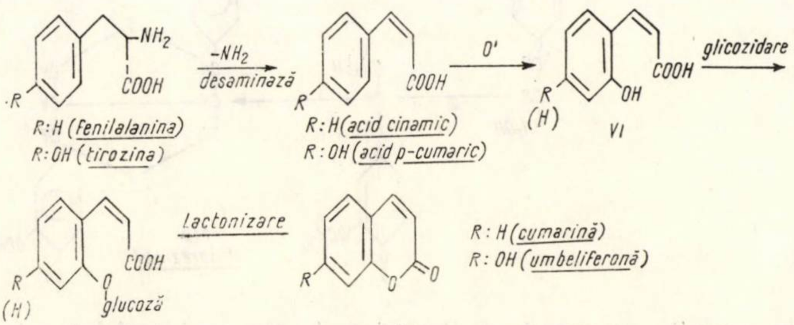
sinteza compușilor aromatici. Acesta are facultatea de a se cicliza, conducînd la formarea unui ciclu de șase atomi, precursorul a numeroase substanțe cu structură aromatică (2). Acest corp cu structură ciclică este acidul șikimic (IV).

În continuare, acidul şikimic, în urma cuplării cu o nouă moleculă de acid piruvic şi după o serie de reacţii de oxidoreducere şi transaminare, conduce la formarea fenil-alaninei (V), primul corp cu structură aromatică, rezultat al acestei linii de metabolism.



Pe de altă parte, fenil-alanina, prin cei nouă atomi de carbon ai săi, este un derivat de fenil propan, o unitate biogenetică C_6—C_3 structură frecvent întîlnită în componenţii chimici ai organismelor vegetale, din care mulţi reprezintă preţioase principii active (acidul p-cumaric, cafeic şi sinapic, taninurile galice, cinarina, acizii lichenici etc.).

Într-o altă linie de metabolism, unitatea fenil-propan, sub formă de fenil-alanină sau chiar tirozină, poate conduce la închiderea unui ciclu piranic, cale pe care iau naştere toate cumarinele (3). Închiderea ciclului se face prin intermediul acidului o-oxi-cumaric (VI) glicozidat (VII).

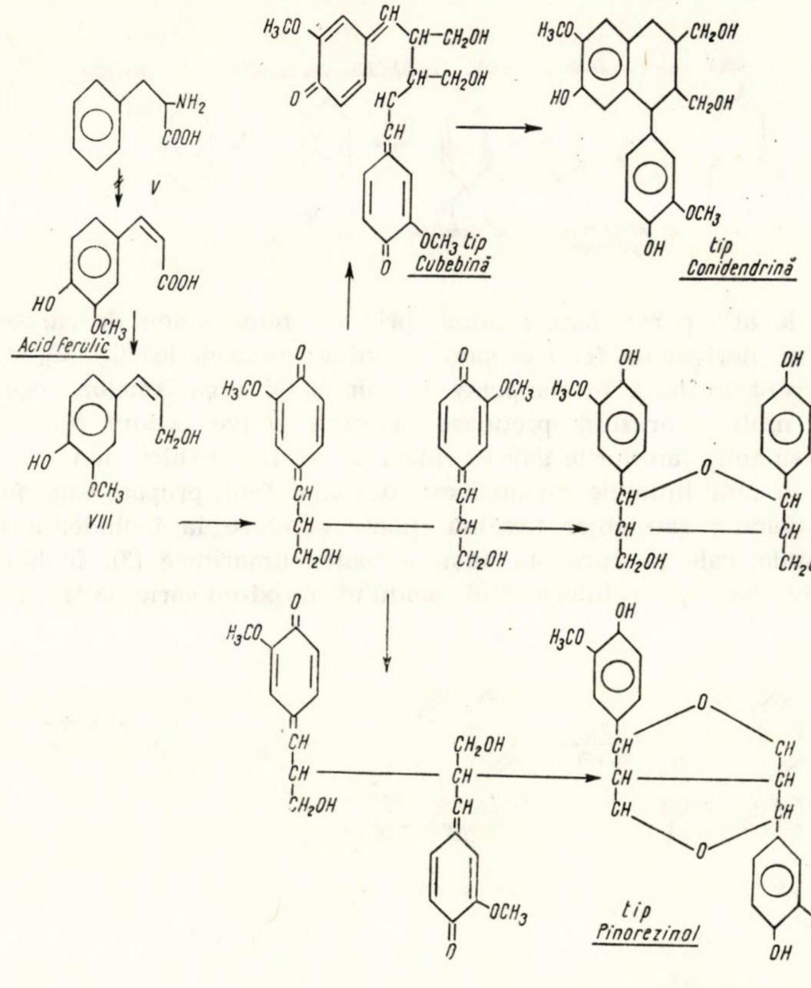


În ultimul timp, cumarinele s-au dovedit a avea importante proprietăţi terapeutice şi îndeosebi spasmolitice, anticoagulante, analgezice, fotosensibilizatori dermici, iar în agricultură ierbicide (4).

Un derivat fenil-propanic, foarte important pentru metabolismul plantelor superioare şi care ia naştere tot în fenil-alanină, este alcoolul coniferilic (VIII). Acesta stă la baza unor compuşi utilizaţi intens de către plante la construirea peretelui celular, dar care compuşi şi-au găsit şi unele întrebuinţări cu caracter medicinal.

Sub acţiunea unei enzime oxidante — lactoza — existentă în ţesuturile cambiale, alcoolul coniferilic furnizează un dimer (IX) dotat cu

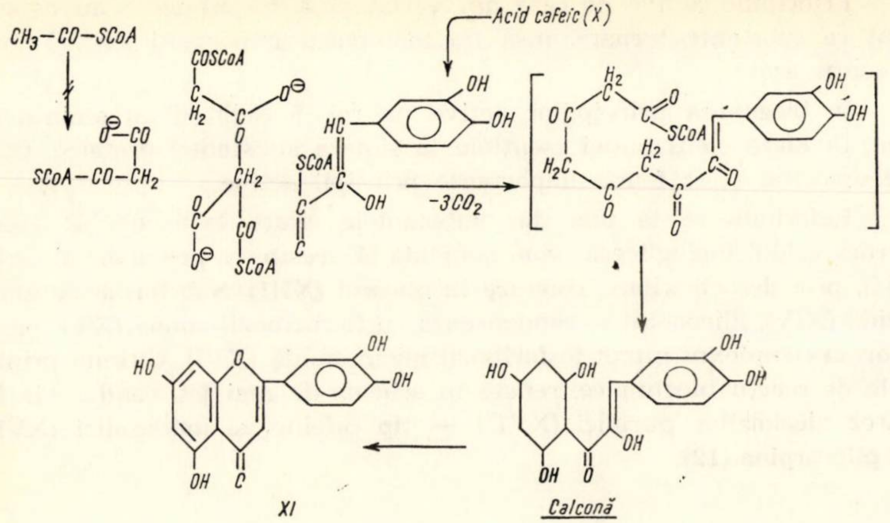
multă labilitate sterică. Datorită orientării diferite în spaţiu, combinaţia biconiferilică are posibilitatea să conducă la închiderea unor structuri des întîlnite în materialul de incrustaţie al pereţilor celulari (5, 6, 7).



Un compus cu structură lignanică de tip conidendrină este podofilotoxina şi derivaţii ei, din care s-au preparat produşi de semisinteză cu acţiune citostatică.

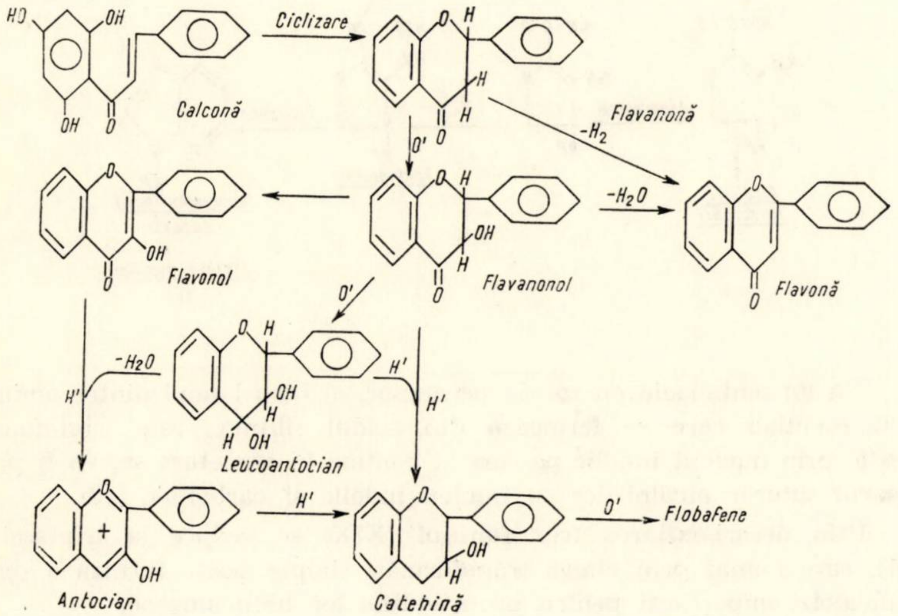
Corpii cu structură aromatică de care am luat cunoştinţă pînă în prezent proveneau prin închiderea unei catene, structura ciclică reprezentativă care rezulta fiind socotită acidul şikimic. Dacă acestuia i se asociază un alt tip de aromatizare, prin acil-condensare, vom asista la biogeneza mixtă a unor compuşi cu amplă răspîndire în lumea vegetală şi care furnizează, totodată, preţioase medicamente arsenalului terapeutic.

Din trei molecule de malenil-coenzimă A şi una de acid cafeic (X) se alcătuieşte structura cvercetolului (XI), reprezentant tipic al clasei flavonoidelor (8, 9).



Din clasa flavonoidelor fac parte flavonele și flavonolii, care contribuie la colorația galbenă a florilor și care sînt dotate cu proprietăți de vitamină P, diuretice, spasmolitice, hipotensive. Tot din aceeași clasă fac parte și antocianii roșii, violet și albaștri care împodobesc haina multicoloră a florilor ca și ai catehinelor, componenți nelipsiți ai taninurilor.

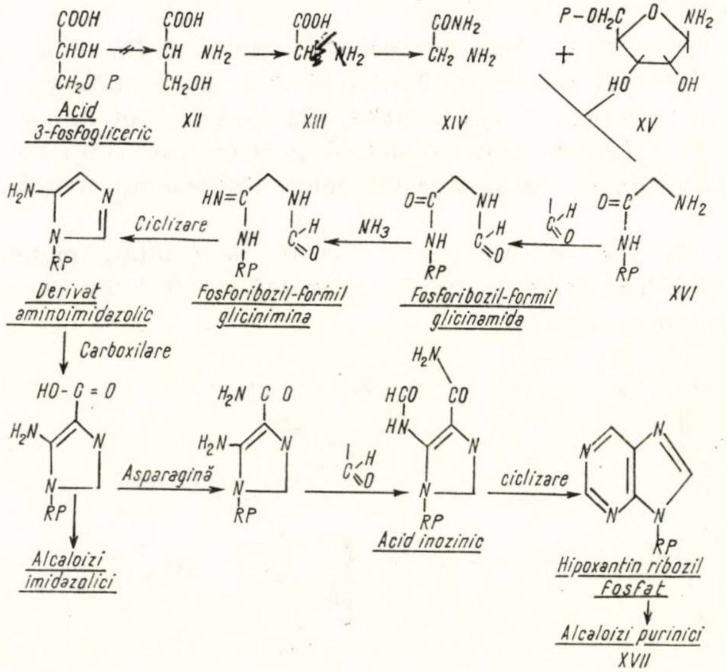
În celula vegetală are loc, în funcție de evoluția metabolismului, o trecere continuă de la un tip de substanță la altul din categoria celor enumerate mai sus (10, 11).



Principiile active de care am vorbit pînă în prezent s-au caracterizat ca substanțe ternare, însă nu mai puțin importanți sînt și corpii ce conțin azot.

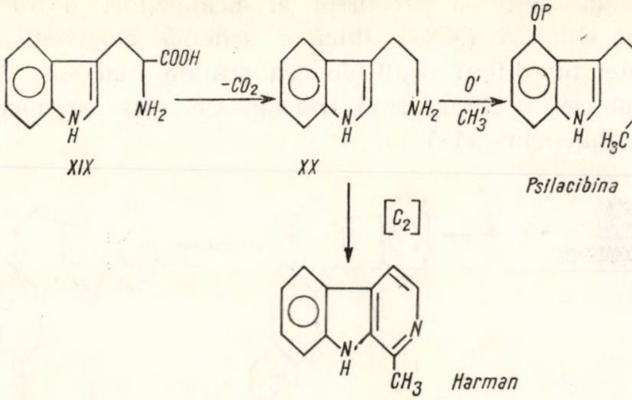
În biogeneza principiilor active un rol deosebit îl au aminoacizii, care, în afara contribuției esențiale la sinteza substanței proteice, pot fi precursori ai unor foarte importante principii active.

Referindu-ne la una din substanțele citate la începutul acestei lucrări, acidul fosfogliceric, vom constata că acesta, ca precursor al serinei (XII), prin decarboxilare, conduce la glicocol (XIII). Sub formă de glicinamidă (XIV), glicocolul se condensează cu fosforibozil-amina (XV), pentru a forma complexul numit fosforibozil glicin-amidă (XVI). Ultimul printr-o serie de reacții biochimice, redate în schema de mai jos, conduce la formarea alcaloizilor purinici (XVII) — tip cafeine, și imidazolici (XVIII), tip pilocarpina (12).

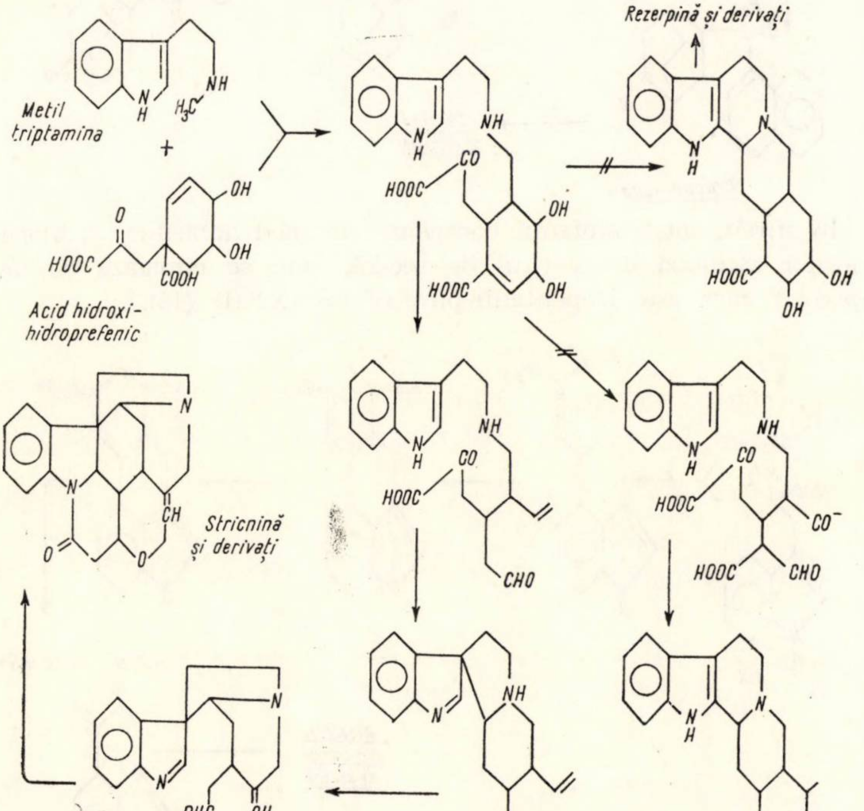


Un alt aminoacid cu rol de precursor, el însuși unul dintre aminoacizii esențiali care se formează din acidul șikimic, este triptofanul. Acesta, prin nucleul indolic pe care îl conține în structura sa, va fi precursorul tuturor alcaloizilor cu nucleu indolic și carbolinic (13).

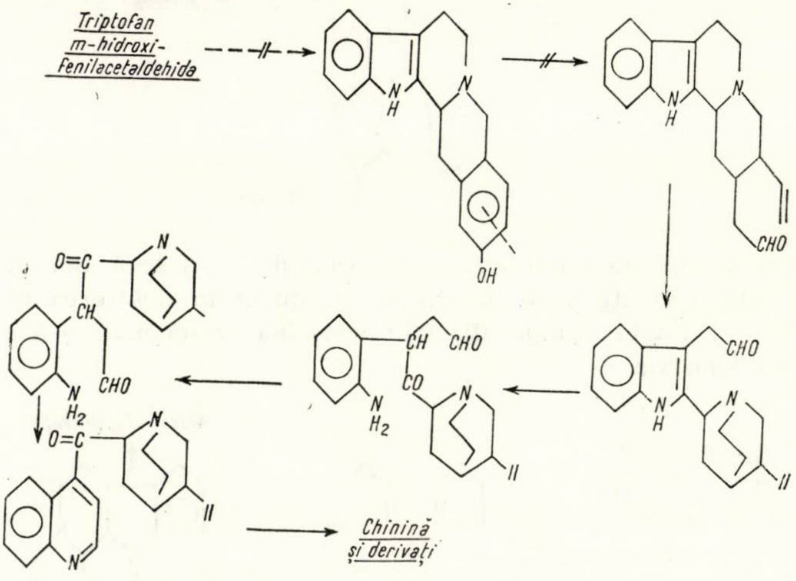
Prin decarboxilarea triptofanului (XIX) se reduce la triptamină (XX), care numai prin cîteva transformări simple poate furniza o serie de alcaloizi importanți pentru proprietățile lor halucinogene.



Dacă alături de triptofan în procesul de biosinteză mai ia parte şi unul dintre derivaţii acidului şikimic, se ajunge la alcătuirea structurii unor alcaloizi foarte complicaţi, ca: stricnina, rezerpina, γ-ichimbina, serpentina, ajmalina etc.

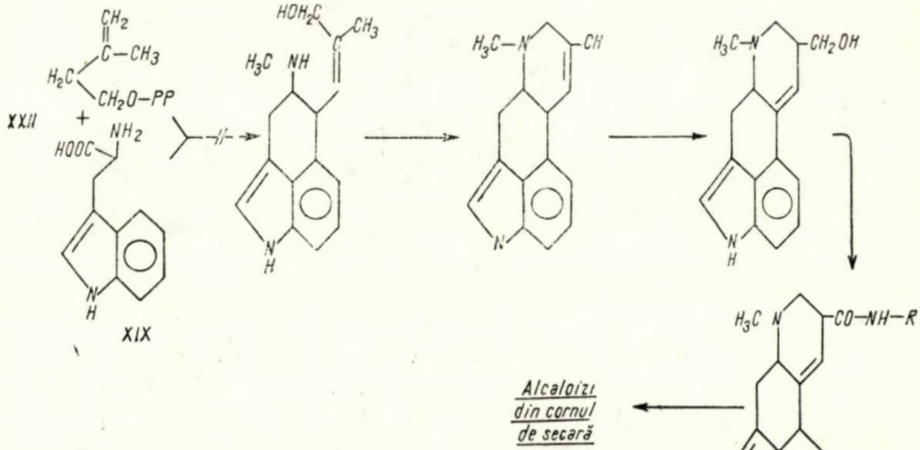


Tot triptofanul este și precursor al alcaloizilor cu nucleu chinoleinic, de tipul chininei (XXI), după o schemă biogenetică, care, în primele secvențe, nu diferă mult de cea arătată mai sus. Are loc, în schimb, în acest caz, o interesantă transpoziție, care conduce la închiderea nucleului chinoleinic (14).

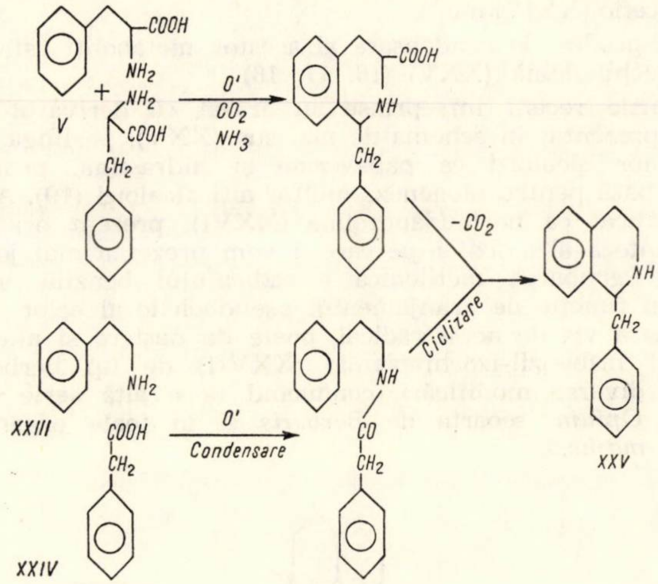


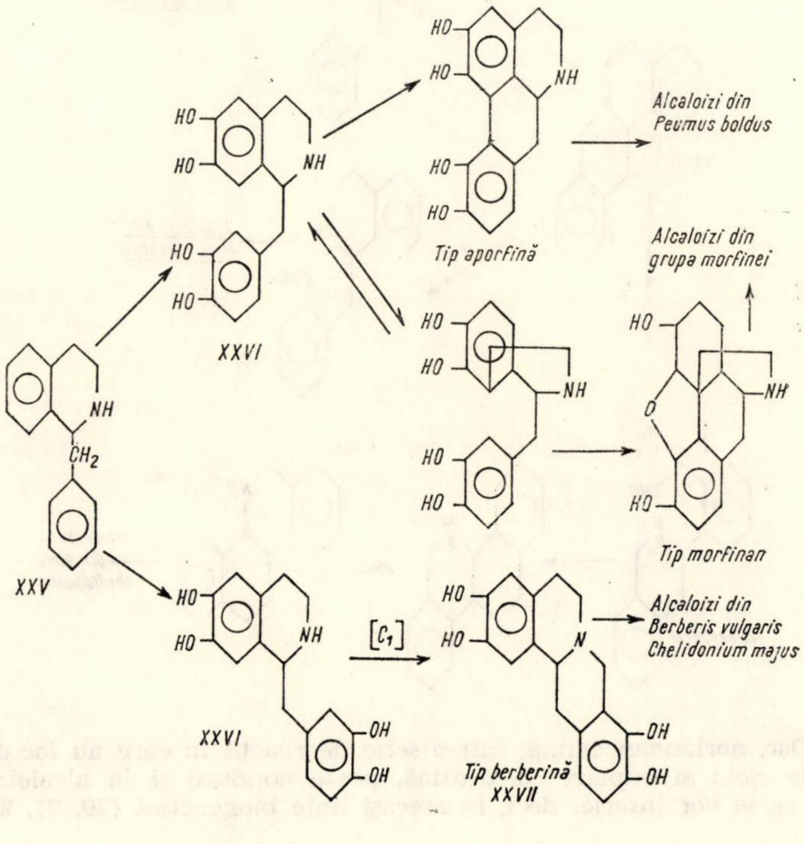
Cinconinona

În sfîrșit, tot triptofanul contribuie, în mod hotărîtor, la biogeneza prețioșilor alcaloizi din cornul de secară, cînd se cuplează cu un alt component care este izopentenil-pirofosfatul (XXII) (15).



Un alt aminoacid care conduce, pe căi biogenetice, la formarea unora dintre cei mai importanţi alcaloizi folosiţi în terapeutică şi în practica farmaceutică este fenil-alanina (V). La închiderea ciclurilor





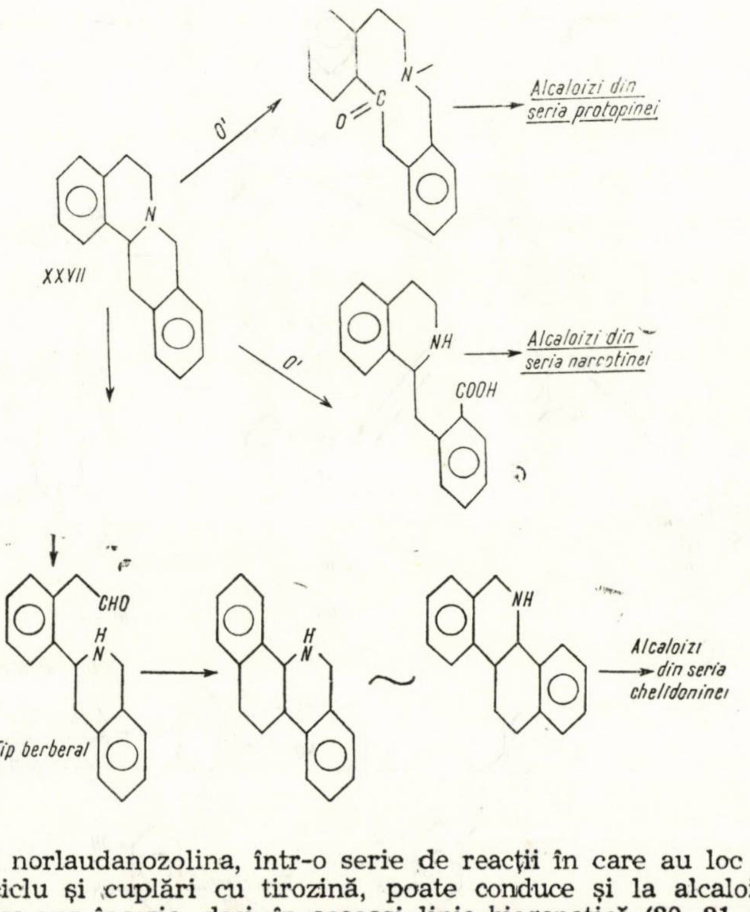
din noua linie biogenetică ia parte, atît fenilalanina, cît și o serie de derivați de metabolizare sau de degradare ca tirozina, DOPA, fenil-etil-amina (XXIII), dioxifenil etil-amina, acidul oxi- și dioxifenil piruvic, acidul fenilacetic (XXIV) etc.

Primul produs de condensare al acestor metaboliți este un derivat de benzil izochinoleină (XXV) (16, 17, 18).

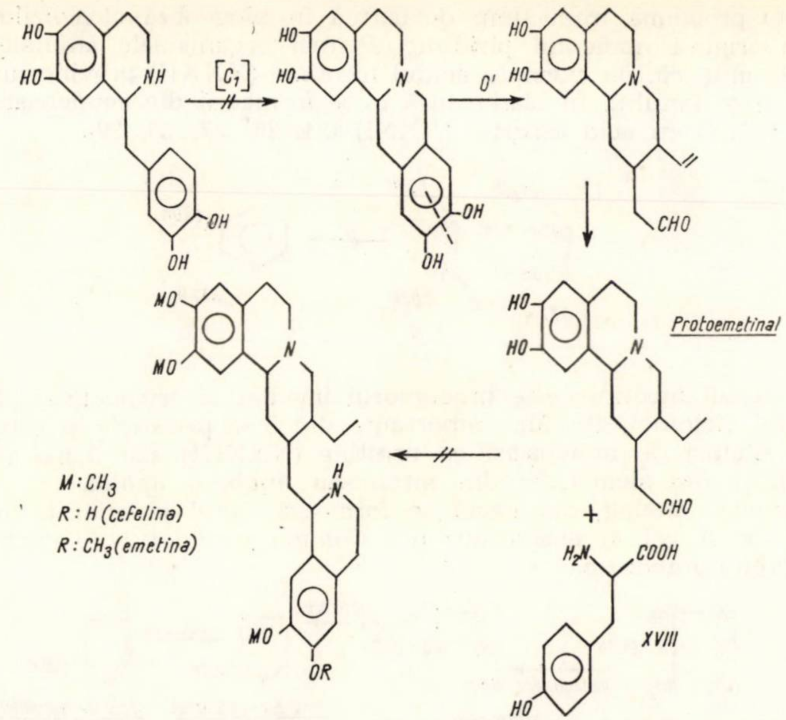
Cercetările recent întreprinse au arătat că derivatul benzil izochinoleinic, prezentat în schema de mai sus (XXV), pe lîngă precursorul direct al unor alcaloizi ca papaverina și hidrastina, poate constitui produsul de bază pentru biogeneza multor alți alcaloizi (19). Acest produs a fost identificat ca norlaudanozolina (XXVI), prezent ori de cîte ori are loc biosinteza alcaloizilor pe care îi vom prezenta mai jos.

Întrucît gruparea metilenică a radicalului benzilic are o mare mobilitate, în funcție de aranjamentul pseudociclic al celor două nuclee în spațiu, vis à vis de acest radical, poate da naștere și altor structuri.

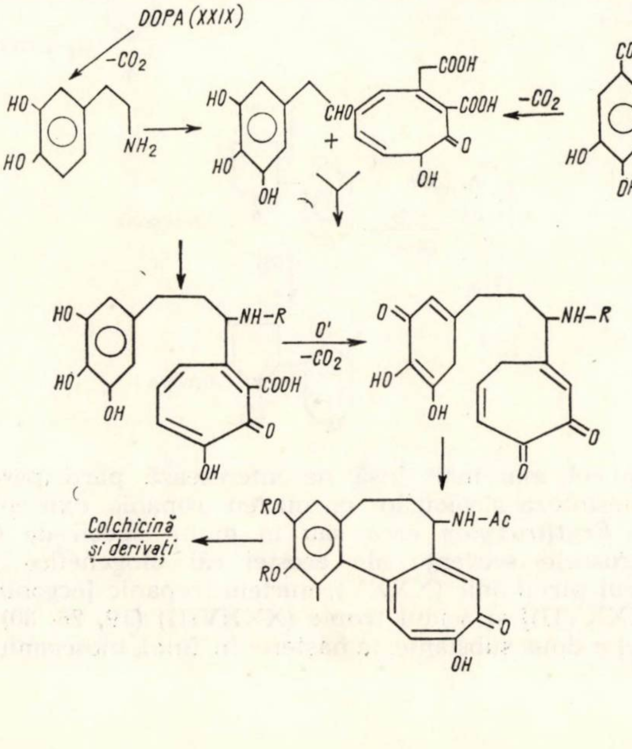
Nucleul bisbenzil-izochinoleinic (XXVII) de tip berberină poate suferi și el diverse modificări, conducînd la o altă serie de alcaloizi existenți în *Opium*, scoarța de *Berberis* și în toate organele plantei *Chelidonium majus*.



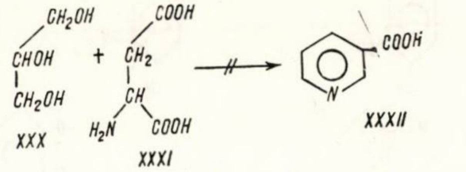
Dar, norlaudanozolina, într-o serie de reacții în care au loc deschideri de ciclu și cuplări cu tirozină, poate conduce și la alcaloizii din Ipeca, ce se vor înscrie, deci, în aceeași linie biogenetică (20, 21, 22, 23).



Corpii cu structură fenilpropanică derivați din fenilalanină, de tip DOPA (XXIX) se pot condensa cu un nucleu aromatic polihidroxilat, avînd loc, totodată, și o interesantă lărgire de ciclu, ceea ce conduce în cele din urmă la formarea alcaloizilor din *Colchicum autumnale* (24).

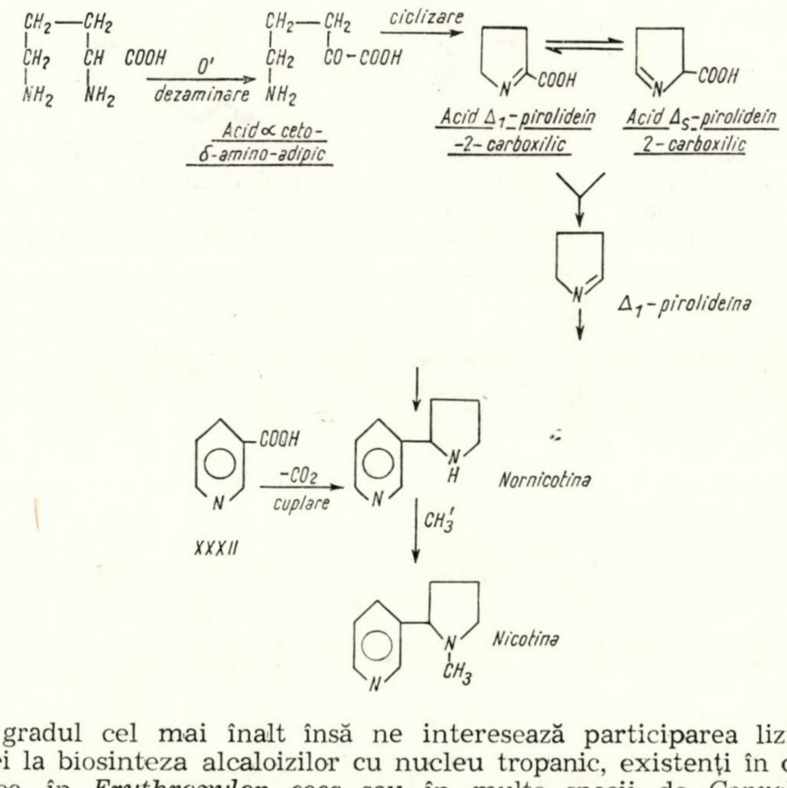


O problemă mult timp dezbătută în biogeneza alcaloizilor a fost cea a originii nucleului piridinic. Pentru organismele animale se știe mai de mult că, de exemplu acidul nicotinic (XXXII) provine din degradarea triptofanului. În plante însă el se formează din condensarea glicerinei (XXX) cu acid aspartic (XXXI) (24, 26, 27, 28, 29).



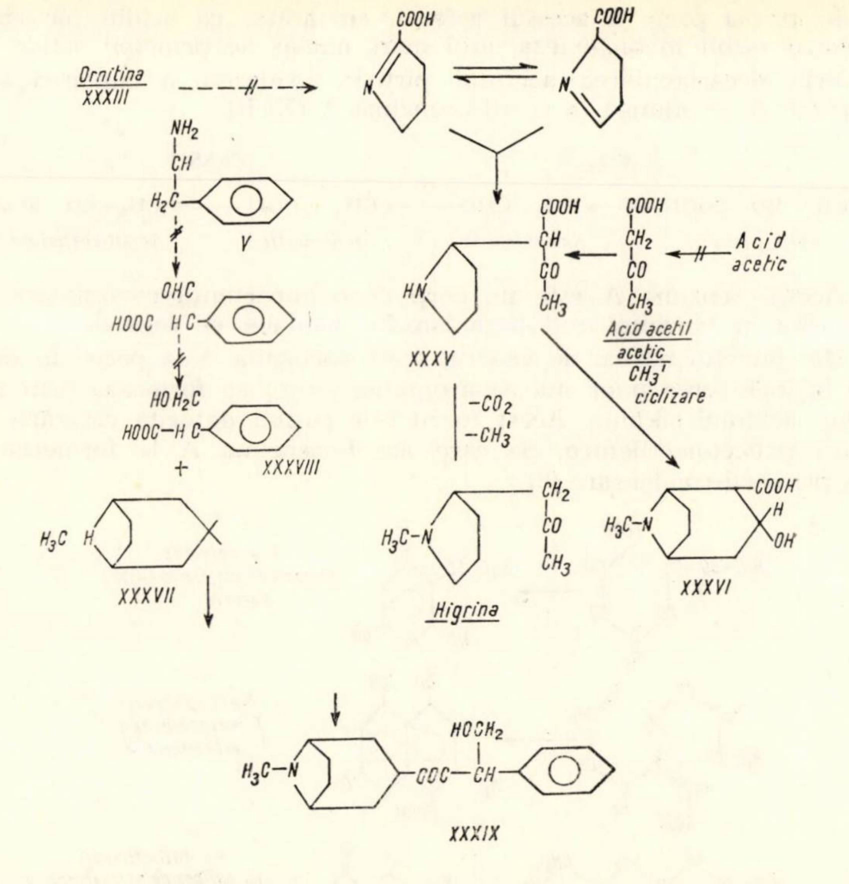
Acidul nicotinic este precursorul imediat al trigonelinei, al nicotinamidei, ricininei, etc. Mai importante sînt însă procesele în care el participă alături de aminoacizi ca ornitina (XXXIII) sau lizina (XXXIV), pentru sinteza alcaloizilor din tutun sau *Anabasis aphila*.

În mod analog, din lizină se formează ciclul piperidinic al anabazinei, ca și cel al alcaloizilor din *Conium maculatum*, *Lobelia inflata* sau *Punica granatum*.

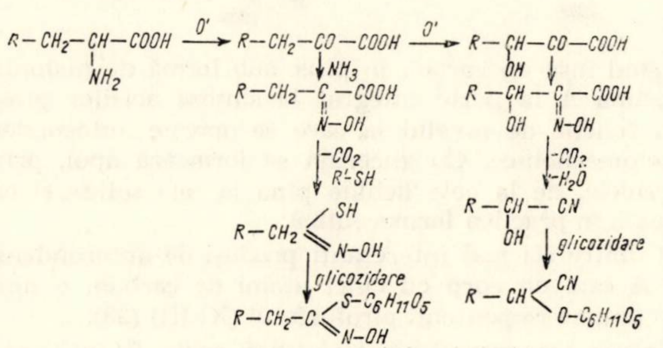


În gradul cel mai înalt însă ne interesează participarea lizinei și ornitinei la biosinteza alcaloizilor cu nucleu tropanic, existenți în diverse solanacee, în *Erythroxylon coca* sau în multe specii de *Convolvulus*.

În numeroasele secvențe ale acestei căi biogenetice se formează pe rînd, nucleul pirolidinic (XXXV), nucleul trepanic [ecgonina (XXXVI), tropanolul (XXXVII)] și acidul tropic (XXXVIII) (19, 26, 30). Din esterificarea ultimelor două substanțe, ia naștere, în final, hiosciamina (XXXIX).



Tot aminoacizii, îndeosebi cei care provin din metaboliții ciclului Krebs, pot fi însă precursori și ai altor principii active decît alcaloizi. Astfel de principii active care au originea biogenetică în metabolismul aminoacizilor sînt glicosinapidele (XL) și glicozidele cianogenetice (XLI). Deși unele sînt substanțe ce conțin sulf în molecula lor, iar celelalte numai azot, au o cale de formare aproape identică, așa cum se poate constata din schema din formula 24 (31, 32).



XL XLI

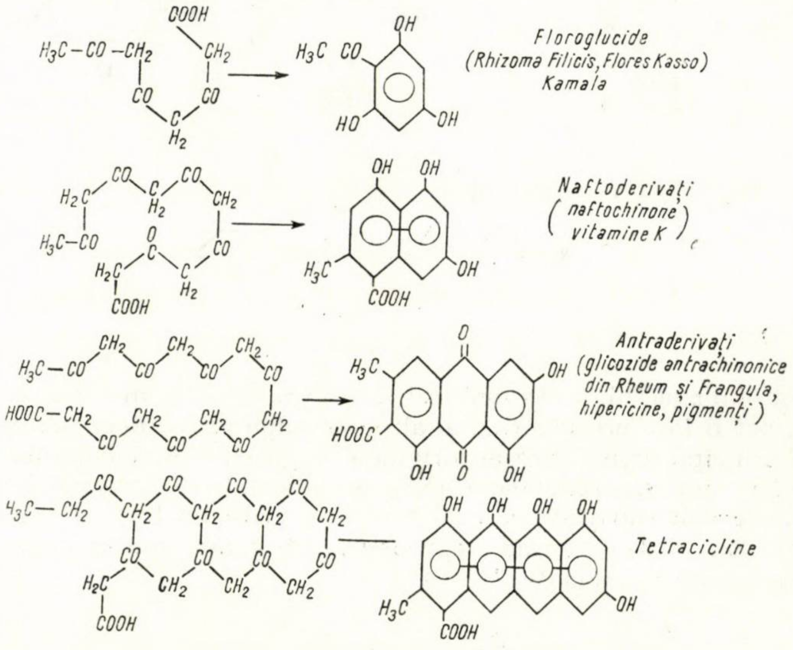
În prima parte a acestui referat, am arătat că acidul piruvic are un rol deosebit în biogeneza unui mare număr de principii active.

Prin decarboxilarea acidului piruvic, oxidarea și cuplarea sa cu coenzima A, se ajunge la acetil-coenzimă A (XLII).

$$\underset{\textit{Acid piruvic}}{CH_3-CO-COOH} \xrightarrow{-CO_2} \underset{\textit{Acetaldehidă}}{CH_3-CHO} \xrightarrow{O'} \underset{\textit{Acid acetic}}{CH_3-COOH} \xrightarrow{CoASH} \underset{\textit{Acetil-coenzima A}}{CH_3-CO-SCoA}$$

Acetil-coenzima A este un corp de o importanță covîrșitoare, prin rolul său în biochimismul organismelor animale și vegetale.

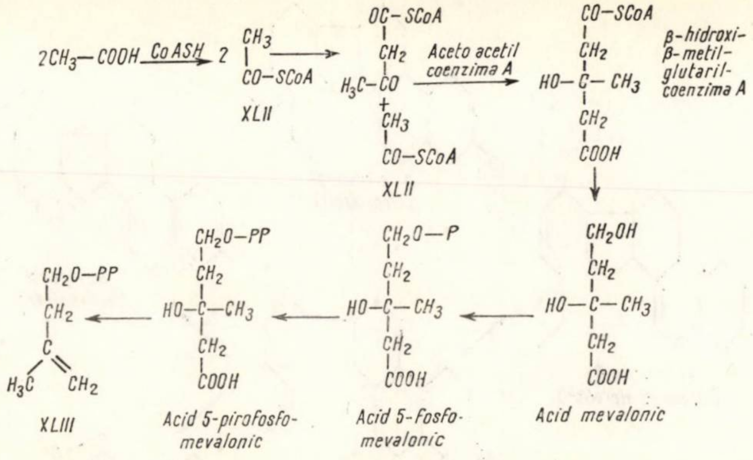
Din punctul nostru de vedere, acetil-coenzima A ia parte, în primul rînd la închiderea unor nuclee aromatice ce nu se formează prin intermediul acidului șikimic. Acest lucru este posibil datorită ciclizării unor lanțuri policetometilenice, pe care acetil-coenzima A le formează mai întîi, prin acil-condensare (6).



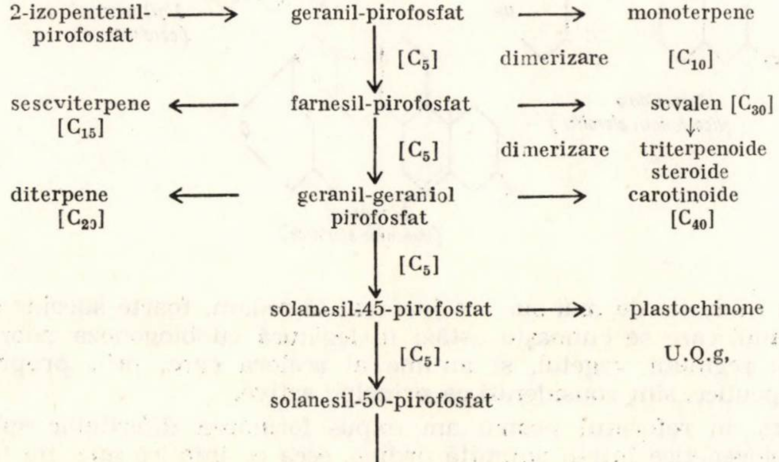
Cîștigînd însă un carbon în plus, sub formă de malonil-coenzimă A, acetil-coenzima A ia parte integral la sinteza acizilor grași care diferă între ei în funcție de nivelul la care se oprește autocondensarea lanțurilor policetomezilenice. Cu glicerina se formează apoi, prin esterificare, toate gliceridele, de la cele lichide pînă la cele solide și care își găsesc atîtea aplicații în practica farmaceutică.

Unul dintre cei mai interesanți produși de autocondensare al acetil-coenzimei A este un corp cu cinci atomi de carbon, o unitate biogenetică (C_5), și anume izopentenil pirofosfatul (XLIII) (33).

Biosinteza izopentenil-pirofosfatului poate fi întîlnită la toate organismele vii.

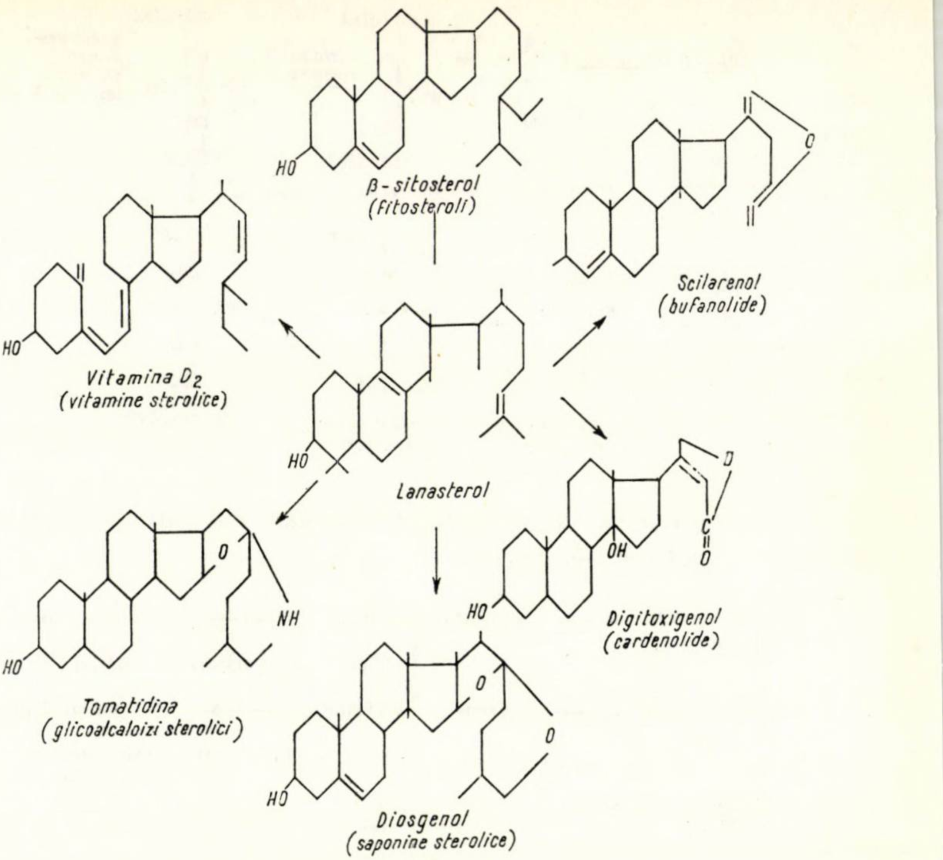


Izopentenil pirofosfatul reprezintă precursorul tuturor terpenoidelor cunoscute în natură (33, 34).



Deci în acest mod iau naștere toate uleiurile volatile ca și o serie de compuși cu structură terpenoidică și dotați cu cele mai diferite acțiuni farmacodinamice. Astfel, scvalenul, putînd adopta mai multe configurații sterice, are posibilitatea de a furniza, prin ciclizare, fie corpi cu nucleu terpenic pentaciclic (saponine triterpenice) fie toată clasa steroidelor.

În urna ciclizării scvalenului pentru închiderea nucleului ciclopentan perhidrofenantrenic, primul produs care poate fi considerat precursorul tuturor corpilor sterolici este lanasterolul, identificat pentru prima dată în lanolină. Din acesta, prin ușoare modificări chimice în metabolismul plantelor, pot să ia naștere apoi cele mai diferite principii active cu structură sterolică.



În rîndurile de mai sus am încercat să redăm, foarte succint o parte din puţinul care se cunoaşte astăzi în legătură cu biogeneza unor metaboliţi ai regnului vegetal, şi anume al acelora care, prin proprietăţile lor terapeutice, sînt consideraţi ca principii active.

Deşi în referatul nostru am expus formarea diferitelor substanţe pe căi biogenetice într-o anumită ordine, ceea ce implică apariţia lor succesivă în organismul plantelor, trebuie, totuşi, avut în vedere că metabolismul reprezintă un tot unic. Diferitele reacţii biochimice se petrec simultan şi cu mare viteză, ceea ce creează asupra metabolismului imaginea unui schelet multietajat, cu legături multiple între etaje. În felul acesta, este greu de stabilit o ordine de apariţie a diferitelor substanţe în cadrul metabolismului, iar pe de altă parte, logica chimică ne impune acest lucru.

Cea mai mare parte a schemelor redate sînt destul de incomplete şi în mod intenţionat prescurtate şi nu reprezintă ultimul cuvînt în problemele respective.

Unele linii de metabolism — în legătură cu biogeneza cîtorva principii active — au fost definitiv stabilite, cel mult viitorul poate să aducă unele schimbări de structură, de detaliere.

Sînt în schimb, în alte cazuri, de determinat o serie de faze intermediare, care să asigure o continuitate ilustrării structurale în biosinteza

diferiților corpi. Din analiza, chiar superficială, a schemelor redate se poate constata, cu ușurință, că unele trepte ale metabolismului corpilor respectivi sînt prezentate *ex abrupto* și că lipsesc tocmai acele faze intermediare care să explice apariția structurilor ulterioare. De aceea, noi am indicat numai punctele nodale, care arată direcțiile mari de formare a principiilor active. Nici nu este posibil, de altfel, a cuprinde într-un singur referat toată amploarea și complexitatea metabolismului.

Rămîne ca numărul mare al celor ce au preocupări în acest frumos domeniu al fitochimiei și biochimiei vegetale, folosind mijloace și tehnici din ce în ce mai perfecționate să stabilească conținutul tuturor petelor albe de pe harta metabolismului vegetal.

În ceea ce ne privește, ne-am străduit să redăm cît mai închegat cunoștințele actuale în acest domeniu, al biogenezei principiilor active și sperăm, prin aceasta, să fi adusă o modestă contribuție care să constituie încă un material pentru fundamentarea farmacognoziei moderne.

BIBLIOGRAFIE

1. TSCHIRCH A. — Handbuch der Pharmakognosie, Leipzig, 1933.
2. SCHMIDT N. — *Pharmazie,* 1963, nr. 18, p. 445.
3. SOINE T. O. — *J. Pharm. Sci.*, 1964, vol. 53, p. 231.
4. HODAK K., JAKESOVA V., DADAK V. — *Čs. Farm.* 1967, nr. 13, p. 248.
5. BROWN S. A. — *Ann. rev. plant. physiol.*, 1966, nr. 17, p. 223.
6. BERNFELD P. — Biogenesis of Natural Compounds, Oxford-London, New-York, Paris, 1963.
7. MENTZER C., PATIANOFF O. — Actualités de phytochimie fondamentale, Paris, 1964.
8. GRISEBACH H. — *Planta Medica,* 1962, nr. 10, p. 385.
9. GRISEBACH H., BRAUDNER G. — *Z. Naturforsch.*, 1961, nr. 16, p. 2.
10. SESHADRI T. R. — *Tetrahedron,* 1959, nr. 6, p. 169.
11. GRISEBACH H. — în „Biosynthetic pathways in High Plants", Ed. J. B. Pridham, T. Swain, Londra, New-York, 1965.
12. LUCKNER M. — *Pharmazie,* 1966, vol. 21, p. 142.
13. TAXLER W I. — *Lloydia,* 1964, vol. 27, p. 368.
14. LUCKNER M. — *Pharmazie,* 1963, vol. 18, p. 93.
15. KLAUS E. P. — Pharmakognozie, Philadelphia, 1965.
16. MENTZER C. — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, p. 1 270.
17. NEUHAUER D. — *Arch. Pharm.*, 1965, vol. 298, p. 737.
18. STEINEGER E., HÄNSEL R. — Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963.
19. JINDRA A. — *Acta Facultatis pharmaceutical bohemoslovenical,* 1966, nr. 13, p. 7.
20. BATTERSBY A. R., BINKS R., KAWRIE W., PARRY L. V., WEBSTER B. R. — *Proc. Chem. Soc.*, 1963, p. 369 ; *J. Chem. Soc.*, 1965, p. 7 459.
21. SPENZER I. D. — *Lloydia,* 1966, vol. 29, p. 71.
22. MOTHES K. — *Lloydia,* 1966, vol. 29, p. 157.
23. ALBRIGHT J. D., VAN METER J. C., GOLDMAN L. — *Lloydia,* 1965, vol. 26, p. 212.
24. SCOTT A. J. — *Nature,* 1960, vol. 186, p. 556.
25. MOTHAS K. — *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1966, vol. 40, p. 1 409.
26. LUCKNER M. — *Pharmazie,* 1964, vol. 19, p. 1.
27. CHRISTMAN D. R., DAWSON R. F. — *Biochemistry,* 1962, nr. 1, p. 336.
28. GRIFFITH T., HELLMAN K. P., BYRRUM R. V. — *Biochemistry,* 1962, nr. 1, p. 336.

29. LEETE E. — *Chem. a. Ind.*, 1958, p. 1 477.
30. KACZKOWSKI J., SCHÜTTE H. R., MOTHES K. — *Naturwissenschaften*, 1960, nr. 47, p. 304.
31. MENTZER C., FAVRE-BONVIN J., MASSIAS M. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1963, nr. 45, p. 749.
32. BENN N. H. — *Chem. Ind.*, 1962, p. 1 907.
33. RICHARDS J. H., HANDRICKSON J. B. — The Biosinthesis of Steroids, Terpenes and Acetogenins, New York, Amsterdam, 1964.
34. LYNEN F., EGGERER H., HENNING M., KESSEL I. — *Angew. Chem.*, 1958, vol. 70, p. 738.

Articol intrat în redacție, 28.V.1968.

Indicele de clasificare : 615.32

FARMACIA
vol. XVI, nr. 10, anul 1968

Cedarea *in vitro* a substanţelor active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă de polietilenă amil-sodiu

Nota a V-a: Variaţia dinamicii de cedare *in vitro* a substanţelor active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă de polietilenă A. S. în funcţie de rezistenţa mecanică a comprimatelor *

P. IONESCU-STOIAN, A. MOLDOVAN

Lucrare efectuată în I.C.S.M.C.F.

Într-o notă anterioară (1), s-a evidenţiat comportarea plastică la comprimare a pulberei de polietilenă amil-sodiu (A.S.). Comportarea amestecului de pulberi conţinînd polietilenă A.S. este o rezultantă a însuşirilor reologice individuale ale componentelor din amestec. Deformarea plastică a pulberilor comprimate determină modificarea microstructurii comprimatelor ; unul dintre efecte este conferirea unei anumite rezistenţe mecanice comprimatelor, parametru ce se poate determina, practic, cu ajutorul mai multor tipuri de aparate.

Nota de faţă prezintă unele rezultate experimentale, cu privire la modul în care dinamica de cedare a unor comprimate de acest tip variază în funcţie de rezistenţa mecanică.

În vederea acestui studiu, s-au folosit ca metode experimentale patru tipuri de comprimate cu acţiune prelungită pe bază de polietilenă A.S., formulate de diverse colective. Parte din ele ne-au servit anterior şi pentru cercetarea altor aspecte legate de problema cedării *in vitro* a acestui tip de comprimate.

Ne-am propus să obţinem pentru fiecare formulă patru variante diferite în privinţa rezistenţei mecanice, exprimate în kg cm^{-2}. R_1 = 1—2 ; R_2 = 3—4 ; R_3 = 5—6 ; R_4 = 7—8. Determinarea rezistenţelor mecanice, s-a efectuat cu ajutorul aparatului Erweka tip TBT. Se redau mai

* Comunicare prezentată în cadrul Cercului de referate I.C.S.M.C., octombrie 1967.

jos formulele modelelor experimentale, diametrul și forma ponsoanelor. S-a aplicat metoda comprimării directe a amestecului de pulberi. Comprimarea s-a realizat la mașina cu excentric Korsch, folosind matrița cu un ponson. Șarjele au fost de 200 de comprimate.

Deși în cadrul aspectelor cercetate nu ne-a preocupat în mod special studiul tehnologiei comprimării directe a amestecurilor de pulberi conținînd polietilenă A.S., vom descrie sumar comportarea la comprimare a modelelor experimentale. Interpretarea observațiilor ar putea fi utilă pentru îmbunătățirea calităților reologice ale amestecurilor respective și în general pentru formularea acestui tip de comprimate.

Ca modele experimentale au servit următoarele formule :

1. Acid ascorbic	200 mg	(0,25 DIN)
Polietilenă A. S.	150 mg	(0,20 DIN)
	350 mg	

Ponson lenticular Ø 12 mm.

Amestecul gripează și prezintă tendințe de lipire față de ponsoane.

2. Cicloserină	250 mg	(0,25 DIN)
Polietilenă A. S.	200 mg	(0,20 DIN)
	450 mg	

Ponson lenticular Ø 12 mm

Amestecul determină, de asemenea, griparea mașinii.

3. Cloramfenicol	300 mg	0,20 DIN
Polietilenă A. S.	40 mg	
Sulfat de sodiu anh.	120 mg	
Lauril sulfat de sodiu	25 mg	

Ponson lenticular Ø 12 mm.

Încercarea de a se folosi ponsoane plane nu a condus la rezultate satisfăcătoare, întrucît, din cauza lipirii, nu a fost posibilă obținerea de comprimate cu suprafața intactă. Utilizînd ponsoane lenticulare comprimarea a decurs satisfăcător.

Interesant este faptul că nu a fost posibilă obținerea de comprimate cu rezistență mecanică diferită, deși presiunea ponsonului superior a fost mărită treptat, pînă la valoarea maximă ; comprimatele au prezentat, invariabil, valori cuprinse între 1 și 2,2 Kg cm^{-2}.

4. Amapetol	50 mg	0,20 DIN
Feniletilenă A. S.	250 mg	
	300 mg	

Ponson plan Ø 12 mm.

Comportarea la comprimare a fost satisfăcătoare.

DISCUTAREA COMPORTĂRII AMESTECURILOR LA COMPRIMAREA DIRECTĂ

Cu excepția ultimului amestec (anapetol), comportarea la comprimarea directă a fost nesatisfăcătoare. Însușirile reologice ale polietilenei A.S. au fost modificate de proprietățile fizico-chimice ale celorlalte componente.

În cazul comprimatelor cu acid ascorbic, cicloserină și anapetol, la mărirea presiunii de comprimare, se constată micșorarea grosimii comprimatelor și creșterea rezistenței lor mecanice. Aceasta indică o comportare plastică la comprimare a amestecurilor (teoretic o comprimare plastic-elastică cu un modul mic de elasticitate).

Tendința de gripare a amestecurilor conținînd acid ascorbic și cicloserină indică un coeficient de frecare crescut față de cel al polietilenei A.S., cu atît mai mult cu cît s-au luat în lucru și fracțiunile de particule mici (sita 0,25 DIN). În acest mod, componentele cu un coeficient de frecare mare intervin cu o suprafață totală mare, influențînd în mod nefavorabil comportarea acestor amestecuri la comprimarea directă. Întrucît pentru o bună comportare la comprimare, selecționarea particulelor de acid ascorbic și cicloserină din produsele comerciale ar fi lipsită de randament, ar trebui încercată adăugarea unui lubrifiant, sau eventual granularea acestor componente, pentru a îmbunătăți deplasarea (curgerea) sub compresia pistonului.

Cele 50 mg anapetol nu au influențat semnificativ însușirile de curgere și deformare ale polietilenei A.S., încît comportarea amestecului la comprimare a fost satisfăcătoare.

O comportare interesantă la comprimarea directă o prezintă modelul experimental conținînd cloramfenicol. Faptul că, deși se mărește forța de comprimare, rezistența mecanică nu se modifică ar indica, în primul moment, o comportare elastică a amestecului de pulberi. Mărind presiunea de comprimare, din cauza unei comportări rezultante elastice, datorită unora dintre componentele amestecului, nu s-ar produce o modificare semnificativă a microstructurii comprimatului, ceea ce ar atrage după sine modificări nesemnificative ale rezistenței sale mecanice. În realitate, la mărirea forței de comprimare, grosimea comprimatelor scade ; comprimatele devin din ce în ce mai compacte și mai lucioase, ceea ce denotă o modificare a microstructurii și în concluzie, o comportare plastică a amestecului.

Explicația faptului că nu a fost posibilă obținerea de comprimate cu rezistență mecanică diferită, deși materialul prezintă o comportare plastică, ne-o furnizează modul în care se produce ruperea acestor comprimate la aparatul Erweka tip TBT pentru determinarea rezistenței mecanice. Indiferent de forța utilizată la comprimare, comprimatele cedează prin decalotare sau clivare, la o forță de rupere cuprinsă între 1 și 2,2 Kg cm^{-2}. Adică, ele se despică longitudinal, fie la nivelul calotei, suprafața de despicare fiind aproximativ concavă și paralelă la suprafața calotei, fie în zona centrală (cilindrică) a comprimatului, după un plan aproximativ perpendicular pe axul său central.

În general, decalotarea sau clivarea comprimatelor se poate produce în timpul comprimării, de obicei la ejectarea comprimatului din matriță sau fenomenul poate exista disimulat, producîndu-se ulterior, sub influența unei forțe ușoare de deformare (cazul comprimatelor noastre de cloramfenicol). Această comportare se datorește însușirilor reologice ale amestecurilor de pulberi. Fenomenul își găsește explicație în dinamica procesului de comprimare.

Matrița și ponsonul nu pot fi considerate un sistem piston-cilindru comprimînd un lichid, caz în care, conform principiului lui Pascal, presiunea se transmite în mod uniform în toate direcțiile. Nelson (4) a evidențiat transmiterea neuniformă a presiunii asupra amestecului de comprimat ; efectul este o structură neomogenă a comprimatului. În timpul

comprimării, de-a lungul peretelui matriței, între perete și pulbere, iau naștere forțe de frecare cu mult mai mari decît în interiorul amestecului. Aceste forțe se opun deplasării pulberii și determină o descompunere a forței de compresie. Fracțiunile de pulbere reținute de forțele de frecare determină descompunerea, distribuirea și transmiterea neegală a presiunii asupra pulberii de comprimat. Ca urmare, comprimatul va prezenta o structură neomogenă în ce privește densitatea. Train (5) a evidențiat două zone de densitate mare, în partea superioară a comprimatului și în regiunea centrală inferioară, și o zonă de densitate mai mică, în regiunea centrală superioară și în restul masei.

Diferențele de densitate sînt mai mari la presiuni ridicate de comprimare. Adăugarea unui lubrifiant determină o micșorare a diferențelor de densitate dintre zonele neomogene.

Distribuția forțelor de compresie și respectiv a zonelor de densități diferite se modifică în cursul comprimării, tabloul fiind diferit, în funcție de faza de comprimare. Se poate vorbi de o dinamică a distribuirii forțelor de compresie în timpul procesului de comprimare. Train (6) reușește, în mod ingenios, să evidențieze acest lucru, realizînd filmul izobarelor respective la comprimarea unei pulberi de magneziu, a cărui rezistență electrică se modifică în funcție de densitate.

La încetarea presiunii și ridicarea ponsonului și în special în momentul de elasticitate al amestecului, se produce o relaxare, o destindere elastică, care poate determina o despicare imediată, o fisurare sau doar o micșorare a rezistenței mecanice în zona respectivă. În funcție de presiunea la comprimare și de caracteristicile amestecului de comprimat, această zonă poate fi într-un plan central (clivaj).

În cazul comprimatelor noastre de cloramfenicol, destinderea elastică determină micșorarea rezistenței comprimatelor, într-un plan transversal, care se traduce printr-un decalotaj sau clivaj, ce se produce la o forță joasă de deformare de 1—2 kg cm^{-2}.

În condiții de laborator, folosind matrița cu un ponson și preparînd o șarjă mică, s-au putut obține comprimatele necesare studiului dinamicii de cedare. În același timp, caracteristicile amestecului au permis evidențierea aspectelor de comportare de mai sus, care ni s-au părut interesante. Transpunerea în fabricație a unor formule cu comportare asemănătoare necesită adăugarea unui lubrifiant adecvat sau eventual, granularea unora dintre comprimate, pentru a micșora coeficientul de frecare și, respectiv, pentru a obține comprimate cu zone de densități mai apropiate care să cedeze la forțe deformatoare mai mari.

Recapitulînd, s-au obținut pentru modelele experimentale conținînd acid ascorbic, cicloserină și anapetol, comprimate cu patru rezistențe : R_1 = 1—2 ; R_2 = 3—4 ; R_3 = 5—6 ; R_4 = 7—8 kg cm^{-2}. În ceea ce privește comprimatele cu cloramfenicol, s-a obținut o singură rezistență R = 1—2,2 kg cm^{-2}.

Dinamica de cedare *in vitro* a substanțelor active din aceste comprimate a fost controlată la 37°, folosind ca lichid eluant apa, iar pentru obținerea mișcării normate care simulează peristaltismul gastro-intestinal, s-a utilizat aparatul Erweka, pentru dezagregarea comprimatelor.

Rezultatele experimentale ale dinamicii de cedare *in vitro* medie a şase determinări, sînt redate grafic în coordonatele normale (fig. 1, 2, 3, 4).

Graficele indică influenţa rezistenţei mecanice a comprimatelor asupra vitezelor de cedare a substanţelor active. Se constată, pentru comprimatele de acid ascorbic, cicloserină şi anapetol, scăderea vitezei de

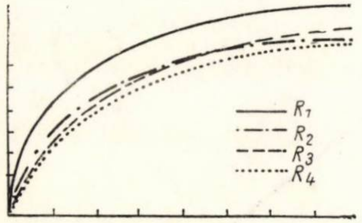


Fig. 1. — Acid ascorbic.

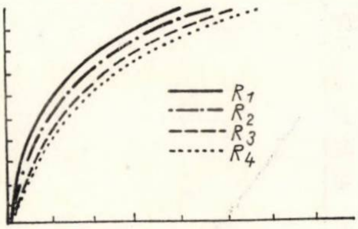


Fig. 2. — Cicloserina.

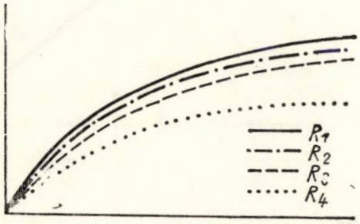


Fig. 3 — Anapetol.

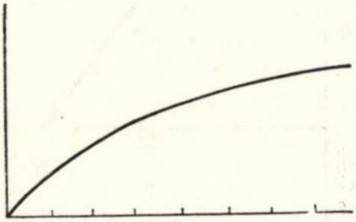


Fig. 4. — Cloramfenicol.

cedare la creşterea rezistenţei mecanice. Deşi au prezentat aceleaşi rezistenţe mecanice, cu un gradient egal cu 1 kg cm^{-2}, decalajul alurei curbelor celor patru variante reprezentînd dinamicile de cedare nu este omogen pentru fiecare model experimental.

În cazul comprimatelor conţinînd acid ascorbic, varianta cu rezistenţa mecanică cea mai mică (R_1) prezintă o viteză de cedare semnificativ mai mare decît a variantelor R_2, R_3, R_4, a căror curbe se succed omogen (fig. 1).

Comprimatele conţinînd cicloserină indică, pentru toate cele patru variante, dinamici de cedare apropiate, decalajul dintre curbe fiind omogen (fig. 2).

În cazul comprimatelor conţinînd anapetol, spre deosebire de cele cu acid ascorbic, aspectul este invers ; primele trei variante (R_1, R_2, R_3) prezintă viteze relativ apropiate, cu un decalaj omogen, pe cînd varianta R_4 se detaşează, indicînd o viteză de cedare sensibil redusă (fig. 3).

Comprimatele cu cloramfenicol au prezentat rezistenţe mecanice cuprinse între 1 şi 2,2 kg cm^{-2}, deşi s-a variat presiunea la comprimare între limite maxime. Determinarea dinamicii de cedare *in vitro*, s-a efectuat pe comprimatele cu rezistenţa 1,8—2,2 kg cm^{-2}, întrucît cele cu rezistenţă mecanică mai mică se decalotează în timpul eluării. Curba din fig. 4 prezintă, grafic, dinamica de cedare a comprimatelor de cloramfenicol.

DISCUTAREA REZULTATELOR

Creşterea presiunii la comprimarea amestecurilor de pulberi ce prezintă comportare plastică determină mărirea rezistenţei mecanice a comprimatelor, prin modificarea microstructurii acestora. Este modificată, astfel, suprafaţa specifică a componentelor şi porozitatea comprimatului.

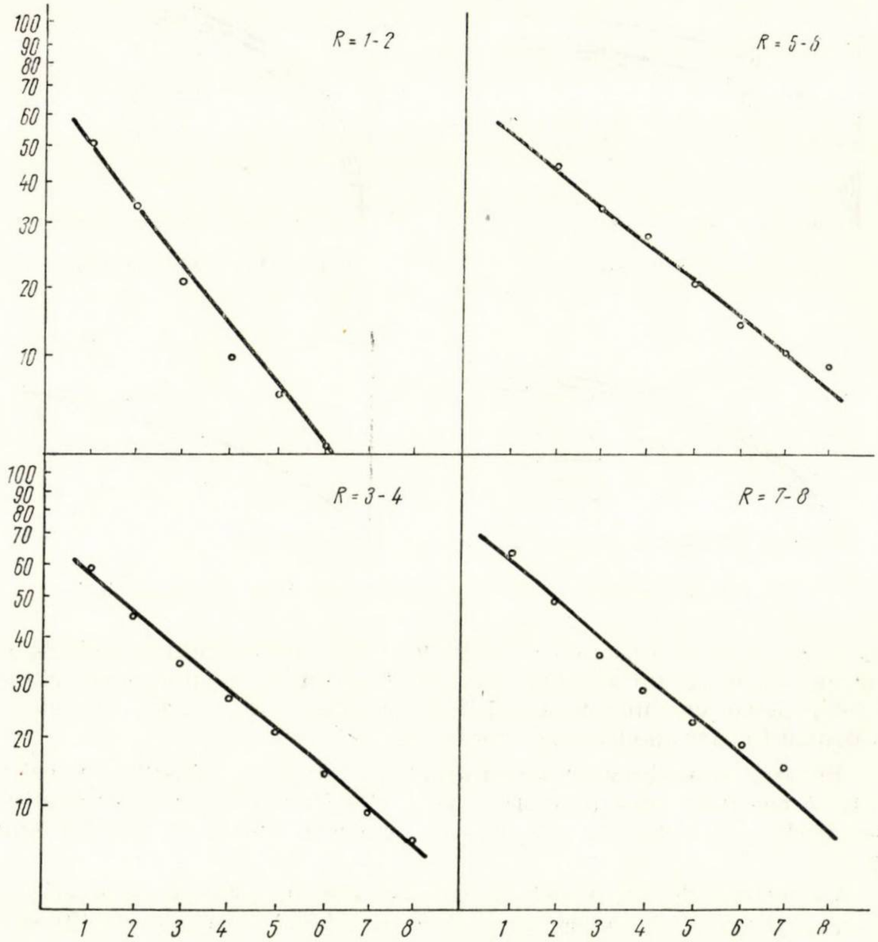


Fig. 5. — Dinamica de cedare a comprimatelor conţinînd acid ascorbic.

Cu creşterea treptată a presiunii la comprimare, substanţele cristalizate sînt, în majoritatea cazurilor, sfărîmate ; în acest mod suprafaţa specifică a acestora creşte treptat, atinge un maximum, după care începe să scadă, din cauza adeziunii dintre particule. În privinţa porilor comprimatului, la creşterea presiunii, raza şi volumul acestora scade ; se restringe, de asemenea, mărimea distribuţiei porilor, porozitatea iniţială care, în cea mai mare parte, se datoreşte aerului antrenat, variază de la substanţă la substanţă, întrucît cantităţi egale de substanţe diferite nu

antrenează cantităţi identice de aer. Eliminarea prealabilă, cu ajutorul vidului, a aerului înglobat în porii comprimatului, conduce la creşterea vitezei de cedare a substanţelor active (7). Aerul rămas în comprimate poate bloca, uneori, căile ce duc la particulele de substanţă solubile, pe care le încapsulează pur şi simplu. Cu cît faza internă, solubilă, este mai diluată şi presiunea la comprimare mai mare, cu atît creşte probabilitatea izolării particulelor respective în masa matriţei. Acest lucru

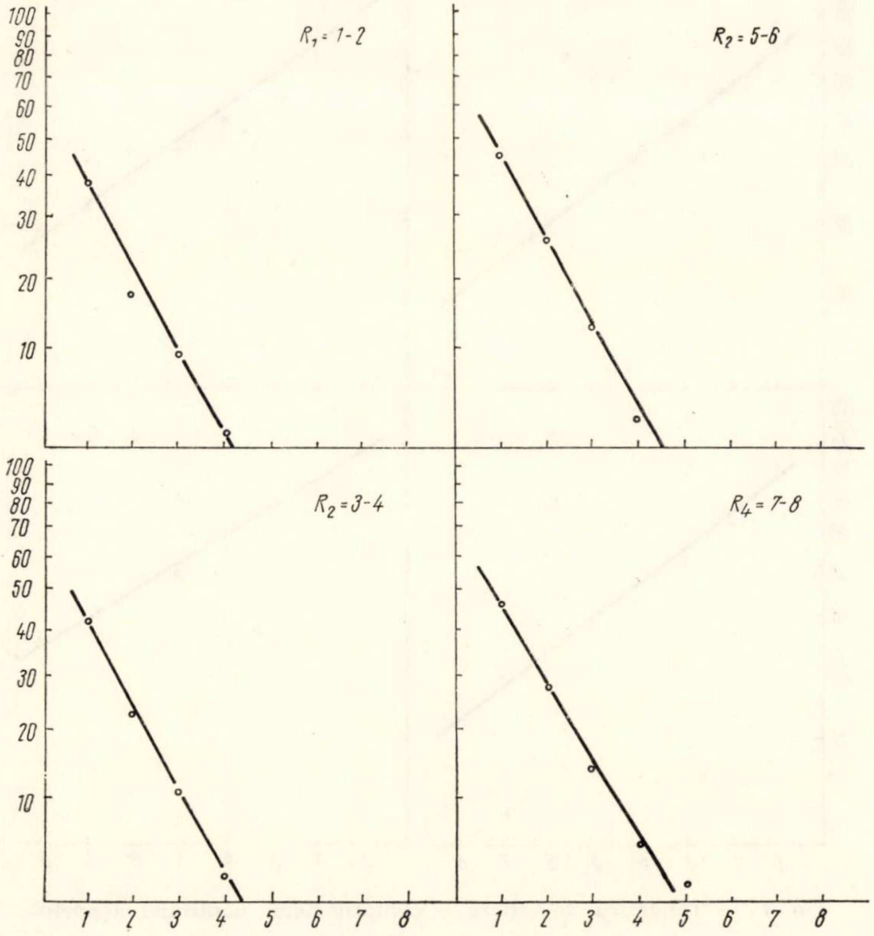


Fig. 6. — Dinamica de cedare a comprimatelor conţinînd cicloserină.

este ilustrat, în cazul nostru, de dinamica de cedare a comprimatelor de anapetol (fig. 3). Varianta R_4, obţinută la o presiune ridicată, prezintă o viteză de cedare mult micşorată, decalajul dintre curbele R_4 şi R_3 fiind mai mare decît cel dintre R_3 şi R_2 şi respectiv R_2 şi R_1.

Întrucît cedarea substanţei active din aceste comprimate, poate fi considerată ca producîndu-se în general după un proces de ordinul I (10), s-au efectuat şi reprezentările grafice în coordonate semilogaritmice (fig. 5, 6, 7).

Analiza acestor grafice permite tragerea concluziei că cedarea substanței active nu se face, pentru toate cele patru variante de rezistență, riguros după un proces de ordinul I sau, în orice caz, cedarea unora dintre variante nu se face după acest ordin pe întreaga perioadă de cedare

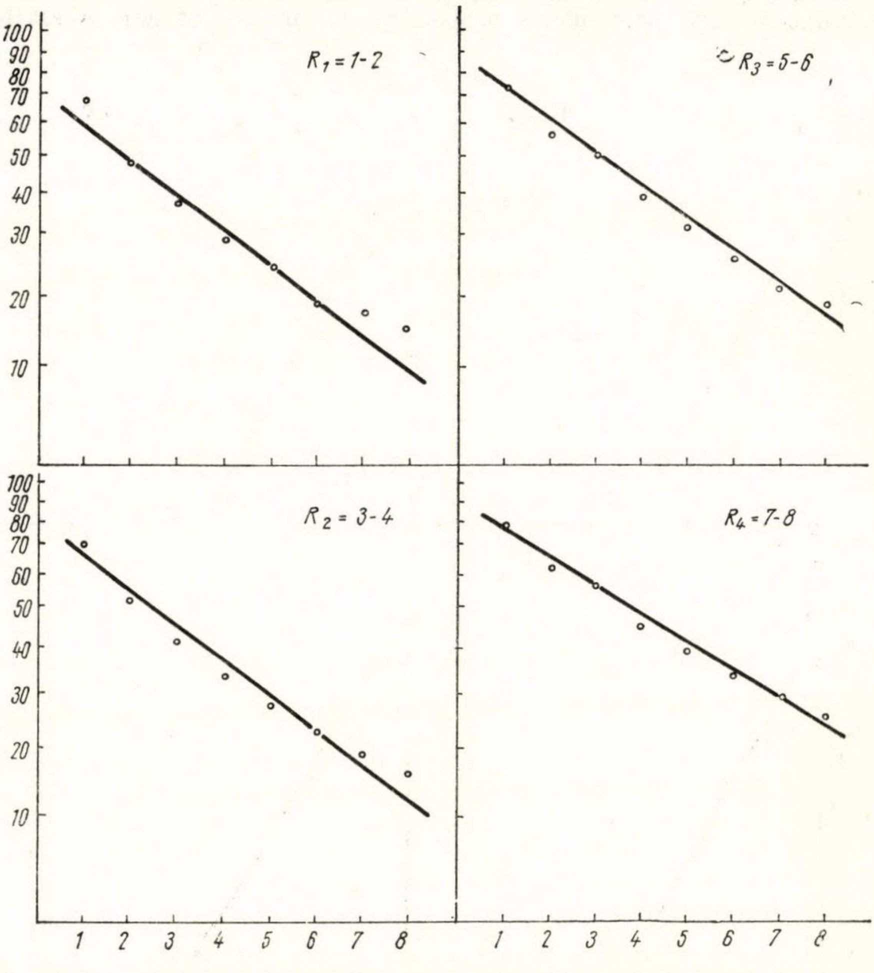


Fig. 7. — Dinamica de cedare a comprimatelor conținînd anapetol.

urmărită. Pot fi considerate ca cedînd după un proces de ordinul I variantele R_2 și R_3, pentru comprimatele de acid ascorbic ; R_2, R_3 și R_4, pentru cicloserină ; R_3 și R_4, pentru anapetol. Restul variantelor prezintă abateri, în general pentru ultimele două ore. Practic, dacă comportarea substanței active *in vivo* (metabolizarea și eliminarea ei) impune, pentru un comprimat cu acțiune prelungită, o cedare de ordinul I, există posibilitatea de a realiza această necesitate, conferind comprimatelor rezistența mecanică adecvată.

S-au calculat, de asemenea, ecuațiile de regresie ale dreptelor din graficele redate în fig. 5, 6, 7.

Acid ascorbic :

$$Y = -0{,}263\ t + 2{,}017\ (R_1)$$
$$Y = -0{,}126\ t + 1{,}911\ (R_2)$$
$$Y = -0{,}118\ t + 1{,}895\ (R_3)$$
$$Y = -0{,}088\ t + 1{,}840\ (R_4)$$

Cicloserină :

$$Y = -0{,}442\ t + 2{,}076\ (R_1)$$
$$Y = -0{,}386\ t + 2{,}073\ (R_2)$$
$$Y = -0{,}348\ t + 2{,}069\ (R_3)$$
$$Y = -0{,}335\ t + 2{,}107\ (R_4)$$

Anapetol

$$Y = -0{,}094\ t + 2{,}975\ (R_1)$$
$$Y = -0{,}086\ t + 3{,}045\ (R_2)$$
$$Y = -0{,}085\ t + 3{,}115\ (R_3)$$
$$Y = -0{,}064\ t + 2{,}944\ (R_4)$$

Panta dreptelor, respectiv valorile absolute ale coeficientului lui t, caracterizează dinamica de cedare a principiilor active. Cedarea este cu atît mai rapidă, cu cît valoarea absolută a coeficientului lui t este mai mare.

Reprezentarea grafică a valorii absolute a coeficientului lui t, în raport cu rezistența mecanică (fig. 8, 9, 10), indică o dependență diferită

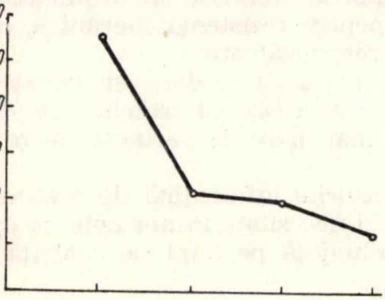


Fig. 8.

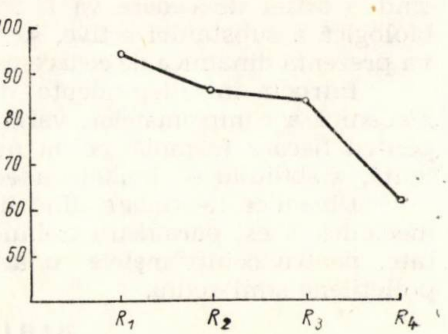


Fig. 9.

Fig. 8. — Comprimate de acid ascorbic.

Fig. 9. — Comprimate de anapetol.

Fig. 10. — Comprimate de cicloserină.

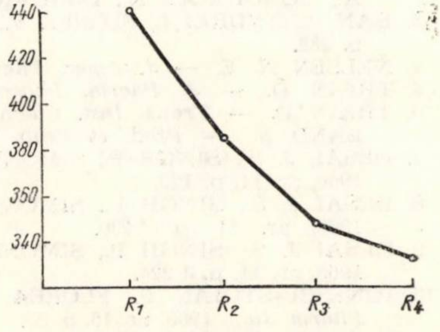


Fig. 10.

pentru fiecare din cele trei modele experimentale. Graficele confirmă interpretarea curbelor din fig. 1, 2, 3.

În încercarea de a găsi legea care corelează variația coeficientului lui t (panta dreptei de regresie) cu rezistența mecanică a comprimatului,

relaţie care trebuie stabilită pentru fiecare formulă de comprimate în parte, intervin două surse de erori, după părerea noastră greu de depăşit ; pe de o parte, valorile aproximative ale coeficienţilor lui t, întrucît nu toate variantele de rezistenţă cedează după un proces de ordinul I, iar pe de altă parte dificultatea de a obţine un număr mare (cel puţin 10) de variante cu rezistenţa mecanică riguros definită.

CONCLUZII

Amestecurile de pulberi studiate ca modele experimentale cît şi alte formule conţinînd polietilenă amil-sodiu, publicate sau comunicate (11, 12, 13), duc la constatarea că o creştere a presiunii de comprimare determină o mărire a rezistenţei mecanice a comprimatelor. Pot exista însă şi excepţii, cînd deşi amestecul de pulberi îşi păstrează comportarea plastică la comprimare, se obţin, datorită unui fenomen disimulat de decalotaj sau clivaj, comprimate cu rezistenţă constantă.

Posibilitatea de a modifica microstructura comprimatelor cu ajutorul presiunii de comprimare poate constitui, în cazul încorporării în matriţa de polietilenă A.S., de substanţe active cu solubilitate mică, un mijloc de a mări viteza de cedare, prin obţinerea unei suprafeţe specifice mari, fără a micşora porozitatea reţelei peste o anumită limită.

S-a observat, de asemenea, că, în cazul unei anumite formule, nu toate variantele de rezistenţă cedează după un proces de ordinul I ; cînd o astfel de cedare va fi impusă datorită timpului de înjumătăţire biologică a substanţei active, se va opta pentru rezistenţa mecanică, care va prezenta dinamica de cedare cea mai corespunzătoare.

Întrucît interdependenţa dintre dinamica de cedare şi rezistenţa mecanică a comprimatelor, variază de la caz la caz, ea trebuie cercetată pentru fiecare formulă, pe un număr cît mai mare de variante de rezistenţă, stabilindu-se limitele adecvate.

Dinamica de cedare fiind în toate cazurile influenţată de rezistenţa mecanică, acest parametru trebuie inclus cu necesitate în normele de calitate, pentru comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă de polietilenă amil-sodiu.

BIBLIOGRAFIE

1. MOLDOVAN A. — Notă depusă I.C.S.M.C.F., 1967.
2. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., MOLDOVAN A., BONCIOCAT N., BOGDAN C. — Congresul F.I.R., Praga, 1965.
3. BAN P., ANDREI I., FLOREA V., BOGDAN C. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 5, p. 283.
4. NELSEN N. E. — *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1955, nr. 44, p. 494.
5. TRAIN D. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1956, nr. 8, p. 745.
6. TRAIN D. — *Trans. Inst. Chem. Engrs.*, 1957, nr. 35, p. 258 ; citat de ROLAND M. — *Prod. et Prob. Pharm.*, 1966, nr. 21, p. 70.
7. DESAI, J. S., SINGH P., SIMONELLI P. A., HIGUCHI W. — *J. Pharm. Sci.*, 1966, nr. 11, p. 123.
8. DESAI J. S., SINGH P., SIMONELLI P. A., HIGUCHI W. — *J. Pharm. sci.*, 1966, nr. 11, p. 1 230.
9. DESAI J. S., SINGH P., SIMONELLI P. A., HIGUCHI W. — *J. Pharm. sci.*, 1966, nr. 11, p. 1 224.
10. IONESCU-STOIAN P., FLOREA V., BONCIOCAT N., ARIMAN D. — *Acta Pharm. Jug.*, 1965, nr. 15, p. 33.
11. BAN P., ANDREI I., BOGDAN C. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, nr. 9, p. 539.
12. IONESCU-STOIAN P., GEORGESCU-PAZARINA V., GEORGESCU E. — Notă depusă I.C.S.M.C.F., 1967.
13. MOLDOVAN A., MEDIANU M., AITEANU E. — Notă depusă I.C.S.M.C.F., 1967.

Articol intrat în redacţie, 25.IV.1968.

Indice de clasificare : 615—033

RÉSUMÉ

P. Ionesco-Stoian, A. Moldovan — LA LIBÉRATION *IN VITRO* DES SUBSTANCES ACTIVES CONTENUES DANS LES COMPRIMÉS AVEC ACTION PROLONGÉE, À BASE DE MATRICE DE POLYÉTHYLÈNE AMYL-SODIUM. NOTE V. VARIATION DE LA DYNAMIQUE DE LA LIBÉRATION *IN VITRO* DES SUBSTANCES ACTIVES DES COMPRIMÉS AVEC ACTION PROLONGÉE, À BASE DE MATRICE DE POLYÉTHYLÈNE A.S., EN FONCTION DE LA RÉSISTANCE MÉCANIQUE DES COMPRIMÉS

Les auteurs montrent que l'introduction du paramètre „résistance mécanique" dans les normes de qualité de ce type nouveau de comprimés a imposé l'étude du comportement à la compression des mélanges de poussières contenant le polyéthylène A.S. En outre, il a été nécessaire d'étudier la variation de la dynamique de libération des substances actives, en fonction de la résistance mécanique.

En utilissant une série de modèles expérimentaux de comprimés, on a mis en évidence le comportement plastique à la compression des mélanges de poussières contenant le polyéthylène A.S. Pratiquement, l'élévation de la pression lors de la compression détermine une modification de la microstructure, qui se traduit par l'augmentation de la résistance mécanique du comprimé. On a pu prouver que les exceptions à cette règle, qui pourraient faire supposer un comportement élastique du mélange, sont dues en réalité à un phénomène dissimulé de décalottage ou clivage.

Dans tous les cas étudiés, la résistance mécanique a influencé la dynamique de la libération des substances actives.

ZUSAMMENFASSUNG

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — WIRKSTOFFABGABE *IN VITRO* BEI TABLETTEN MIT LANGZEITWIRKUNG AUF DER GRUNDLAGE VON POLYÄTHYLEN-AMYLNATRIUMMATRIZEN. V. MIEELLUNG. DIE VERÄNDERLICHKEIT DER WIRKSTOFFABGABE *IN VITRO* BEI TABLETTEN MIT LANGZEITWIRKUNG AUF DER GRUNDLAGE VON POLYÄTHYLEN-AMYLNATRIUMMATRIZEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM MECHANISCHEN WIDERSTAND DER TABLETTEN

Verff. weisen darauf hin, dass die Einführung des Parameters „mechanischer Widerstand" unter die Qualitätsnormen dieses neuen Tablettentyps auch eine Untersuchung des Verhaltens von Pulvergemischen mit Polyäthylen-Amylnatriumgehalt bei der Tablettierung erforderte. Ferner ergab sich die Notwendigkeit einer Untersuchung der Veränderlichkeit der Wirstoffabgabe-Dynamik in Abhängigkeit vom mechanischen Widerstand.

An einer Reihe von Versuchtstablettenmodellen wurde das Verhalten der Pulvergemische mit Polyäthylen-Amylnatriumgehalt bei der Tablettierung dargestellt. Praktisch bewirkt die Druckerhöhung bei der Tablettierung eine Änderung der Mikrostruktur, die sich durch Zunahme des mechanischen Widerstands der Tablette äussert. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Ausnahmen dieser Regel, die ein elastisches Verhalten des Gemisches voraussetzen lassen konnten, in Wirklichkeit einer verborgenen Dekalottierung, oder Spaltung zuschreiben sind.

In allen untersuchuten Fällen beeinflusste der mechanische Widerstand die Abgabedynamik der Wirkstoffe.

SUMMARY

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *IN VITRO* PASSAGE OF ACTIVE SUBSTANCES FROM LANG-ACTION TABLETS BASED ON AMYL-SODIUM POLIETHYLENE MOULD. NOTE V. VARIATION OF DYNAMICS OF *IN VITRO* PASSAGE OF ACTIVE SUBSTANCES FROM LONG-ACTION TABLETS BASED ON AMYL-SODIUM POLIETHYLENE MOULD ACCORDING TO THE MECHANICAL RESISTANCE OF THE TABLETS

The authors show that the introduction of the „mechanical resistance parameter" in the quality norms of this new type of tablet, necessitated a study

of reaction to compression of powder mixtures containing amyl-sodium poliethylene. At the same time, a study was carried out on the variation in the dynamics of transfer of active substances, according to their mechanical resistance.

The authors employed a series of experimental models of tablets and evidenced the plastic behaviour of powder mixtures under compression, when they contained amyl-sodium poliethylene. Practically, an increase of pressure determined a change in the micro-structure and a corresponding increase in the resistance to compression of the tablet. It was also demonstrated that exceptions to this rule, that might suggest an elastic behaviour of the mixture, are in fact due to a dissimulated phenomenon of cleavage.

In all investigated cases, the mechanical resistance influenced the dynamics of transfer of active substances.

РЕЗЮМЕ

П. Ионеску-Стоян, А. Молдован — УТРАТА *IN VITRO* АКТИВНЫХ НАЧАЛ СОДЕРЖАЩИХСЯ В ТАБЛЕТКАХ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИГОТОВЛЕННЫХ НА АМИЛНАТРИЕВОМ ПОЛИЭТИЛЕНЕ. СООБЩЕНИЕ V. ВАРИАЦИИ ДИНАМИКИ УТРАТЫ *IN VITRO* ДЕЙСТВУЮЩИХ НАЧАЛ ТАБЛЕТКАМИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ, ПРИГОТОВЛЕННЫМИ НА АМИЛНАТРИЕВОМ ПОЛИЭТИЛЕНЕ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕХАНИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ТАБЛЕТОК

Авторы указывают, что введение параметра ,,механическая резистентность'' в качественные нормативы этого нового типа таблеток, потребовало также и исследования поведения смеси, содержащей амилнатриевый полиэтилен, под давлением. Было необходимо также и исследование вариации динамики утраты действующих начал в зависимости от механической резистентности таблеток.

Пользуясь рядом таблеток в качестве экспериментальной модели, авторы установили пластические изменения при сжатии смеси, содержащей амилнатриевый полиэтилен. Практически величина давления, необходимого для получения таблеток, обусловливает изменение микроструктуры, что проявляется повышением механической резистентности таблеток. Было доказано, что исключения из этого правила предполагающего эластические свойства смеси обьясняются в действительности наличием скрытого явления уплощения и расслоения.

Во всех исследованных авторами случаях, механическая резистентность оказывала влияние на динамику утраты действующих начал таблетками.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 10, anul 1968

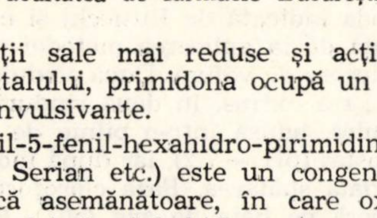
Asupra separării primidonei și fenobarbitalului din material biologic

GH. BORȘ, I. POPA, ANGELA VOICU

Facultatea de farmacie București

Datorită toxicității sale mai reduse și acțiunii spasmolitice mai mari decît a fenobarbitalului, primidona ocupă un loc de frunte în clasa medicamentelor anticonvulsivante.

Pirimidona (5-etil-5-fenil-hexahidro-pirimidin-4,6-dionă = dezoxifenobarbiton, Mysolin, Serian etc.) este un congener al fenobarbitalului, cu o structură chimică asemănătoare, în care oxigenul din porțiunea ureică este înlocuit prin doi atomi de hidrogen :



Este o pulbere albă, cristalină (p. t. = 280—281°), cu gust slab amărui, puțin solubilă în apă (0,10/200) și în alcool (0,50/100) ; foarte greu solubilă în majoritatea solvenților organici.

Deși introdusă în terapeutică din anul 1951, otrăvirile cu primidonă sînt destul de rare (1, 4). Este menționat un singur caz în care victima a ingerat concomitent și tablete de fenobarbital (4) ; s-a identificat fenobarbitalul în conținutul stomacal pe cale cromatografică, iar primidona a fost evidențiată după punctul de fuziune a cîtorva fragmente de tablete găsite în stomacul victimei.

Primidona, administrată la om, cît și la cîine, este metabolizată la fenobarbital (5, 10) care, la rîndul său, se elimină, atît sub formă liberă, cît și sub formă de p-hidroxifenobarbital, în proporții diferite (15—80%). Alți autori (5) au arătat că în urina șobolanilor tratați cu primidonă se găsește și feniletilmalondiamina ca produs de degradare.

După Plaa și colab. (8), intoxicația cu primidonă este datorită fenobarbitalului rezultat ca metabolit.

Cercetarea chimico-toxicologică, în cazurile de otrăvire cu primidonă, este anevoioasă, avînd în vedere, pe de o parte, proprietățile sale fizico-chimice, iar pe de alta, biotransformarea acestuia în fenobarbital. Dacă la analiză se va găsi fenobarbital, se poate conchide la o otrăvire barbiturică, fără însă a putea preciza dacă s-a datorit, de fapt, ingerării de primidonă. În cazul identificării primidonei, rezultă, în mod firesc, că fenobarbitalul apare ca metabolit. Identificarea concomitentă a primidonei și a fenobarbitalului nu poate preciza dacă otrăvirea a avut loc cu ambele medicamente.

Cercetarea efectuată de noi a fost ocazionată tocmai de un astfel de caz, în care victima (N. V.), suferind de nevroză astenică și boală comițială, a ingerat 100 de tablete de primidonă (Mysolin) și 100 de tablete fenobarbital. Pentru examenul toxicologic s-au recoltat numai stomac (150 g), conținut stomacal (50 g) și sînge (100 ml).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru izolarea primidonei și fenobarbitalului din materialul biologic, am adoptat metoda indicată de Rusiecki și colab. (9). Soluția alcoolică extractivă rezultată de la aplicarea metodei clasice Stas-Otto-Ogier s-a evaporat pentru reducere de volum. După acidulare cu o cantitate mică de acid clorhidric 10%, s-a extras, în două rînduri, cu cîte 25 ml cloroform. Soluția cloroformică, adusă într-o pîlnie de separație, se spală cu 10 ml soluție tampon fosfat (pH = 7,2), iar după îndepărtarea fazei apoase se mai repetă încă o dată spălarea. Faza cloroformică, uscată pe sulfat de sodiu sicc., se evaporă pe baia de apă (50°). Reziduul se dizolvă în 5 ml alcool metilic, se filtrează într-un balon cotat de 10 ml, completîndu-se la semn cu același solvent.

Pentru separarea și identificarea primidonei și fenobarbitalului am aplicat cromatografia ascendentă (I) și descendentă (II) pe hîrtie, cromatografia în strat subțire (III) și electroforeza pe hîrtie (IV).

I. *Cromatografia ascendentă.* Ca suport de migrare s-a folosit hîrtie Schleicher-Schüll 2043 b, pe care s-au spotat volume cunoscute (0,03—0,05 ml) din soluțiile alcoolice de analizat, cît și substanțele de referință sub formă de soluții metanolice de primidonă (0,50%), de fenobarbital (0,50%), ca și un amestec de părți egale din acestea.

Ca lichid de migrare s-a folosit sistemul Denninger (3) (alcool izopropilic-cloroform-amoniac 25%, 45:45:10). Timpul de migrare a fost de 4 ore. După uscarea cromatogramelor la temperatura camerei, acestea au fost imersate în reactiv Michl (7) (32,5 g clorură mercurică și 0,20% g eozină în 100 ml etanol), care s-a dovedit destul de sensibil, putîndu-se identifica 0,25 µg fenobarbital și 0,50 µg primidonă. Spoturile de primidonă și de fenobarbital apar colorate în galben, pe fond roz trandafiriu ; în lumina Wood, ele prezintă fluorescență cenușie-violetă, pe fond galben-portocaliu. S-au obținut următoarele valori R_f : 0,70 pentru fenobarbital și 0,98 pentru primidonă, care corespund cu substanțele de referință.

II. *Cromatografia descendentă.* Operînd în condițiile descrise mai sus și folosind tehnica descendentă, s-au obținut următoarele valori R_f: 0,86 pentru fenobarbital și 0,95 pentru primidonă.

III. *Cromatografia în strat subţire.* S-au folosit cromatoplăci (18/13 cm) cu strat de silicagel G (Merck), de 0,25 mm, pe care s-au spotat soluţiile de referinţă şi cele de analizat (0,03 — 0,05 ml). S-au utilizat sistemul de migrare şi reactivul amintite anterior. După 25 de minute de irigare, s-au obţinut valorile R_f de 0,53 pentru fenobarbital şi de 0,84 pentru primidonă.

IV. *Electroforeza pe hîrtie.* Pentru separarea electroforetică a primidonei şi fenobarbitalului s-a folosit acidul formic 2 N (pH = 2,5) ca electrolit şi ca suport hîrtie cromatografică Schleicher-Schüll 2043 b, pe care s-au spotat volume cunoscute (0,03—0,05 ml), atît din soluţiile de referinţă, cît şi din probele de analizat.

După 90 de minute de funcţionare a aparatului la 400 V şi 20 mA, electroforegramele uscate la temperatura camerei au fost imersate în reactiv Michl. S-a obţinut o deplasare a spoturilor de 44 mm pentru primidonă şi 57 mm pentru fenobarbital. Operînd cu diferiţi electroliţi la diverse valori de pH (3,6—11) s-a obţinut numai deplasarea fenobarbitalului.

În cercetările efectuate, am constatat că pe cromatograme, cromatoplăci sau electroforegrame apare, în zona corespunzătoare spoturilor probelor biologice, o fluorescenţă violetă — deschisă — în lumina Wood, atît înainte, cît şi după tratate cu reactiv Michl, fenomen care trădează prezenţa ptomainelor. Unele spoturi rămîn pe linia de start (sînge, conţinut stomacal), iar altele (stomac) trenează de la treimea inferioară a hîrtiei către front. Aceeaşi fluorescenţă a fost observată şi în cazul folosirii în paralel a unei soluţii alcoolice de ptomaine izolate de noi din organe putrefiate.

DISCUŢII

În cazul prezentat a fost posibilă punerea în evidenţă concomitentă, a primidonei şi fenobarbitalului, deoarece proporţia primei (100 tablete = 25 g) faţă de luminal (100 tablete = 10 g) era de 2,5:1.

În consecinţă, organismul victimei nu a avut timpul necesar metabolizării în totalitate a primidonei, deşi de la ingerare pînă la moarte au trecut aproape 72 de ore.

Ţinînd seama de observaţia făcută de Gruber şi colab. (7) că pentru om 250 mg primidonă reprezintă toxicitatea echivalentă cu 50 mg fenobarbital, se poate conchide că în cazul descris toxicitatea este datorită însumării metabolit-fenobarbital (15 g), care a depăşit de circa 3 ori doza mortală.

În concluzie: separarea şi identificarea fenobarbitalului şi a primidonei din produse biologice poate fi realizată prin cromatografie ascendentă şi descendentă (4 ore), cromatografie în strat subţire (25 de minute) sau electroforetic (90 de minute).

Deşi cromatografia în strat subţire este mai rapidă, pulverizarea cromatoplăcilor cu soluţie alcoolică de clorură mercurică-eozină, prezintă riscuri pentru sănătate.

Prin tehnicile folosite s-a evidenţiat atît prezenţa primidonei cît şi a fenobarbitalului în materialul cercetat.

BIBLIOGRAFIE

1. BOGDAN J., RENTOUL N., SMITH N. — *J. forens. Sci. Soc.*, 1965, nr. 5, p. 97. Ref. în *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.*, 1967, vol. 59, nr. 5.
2. COOPER F. — Poisoning by Drugs and Chemicals, Ed. Thomas Walde, Londra, 1962.
3. DENNINGER I. — *Arzneimittel Forsch.*, 1955, nr. 5, p. 472.
4. FAZEKAS I., RENGEI B. — *Arch. Toxikol.*, 1960, nr. 18, p. 213.
5. GOODMAN L., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, ed. a II-a, Ed. medicală București, 1960, p. 194.
6. GRUBER CH., MOISER J., GRANT P. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, vol. 120, p. 184.
7. MICHL E. — *Naturwissenschaften*, 1953, vol. 40, p. 390.
8. PLAA G., FUJIMOTO J., HINE CH. — *J. Amer. med. Ass.*, 1958, vol. 158, p. 1 769.
9. RUSIECKI W., OSTROWSKA M., HENNEBERG M. — *Diss. Pharm. Pharmacol.*, 1966, nr. 18, p. 299.
10. RUSIECKI W., HENNEBERG M., CHRUSCHIELSKA K. — *Acta polon. Pharm.*, 1967, vol. XXIV, nr. 2, p. 207.
11. WILLIAMS R. T. — Detoxication mechanisms, Ed. Chapmann & Hall, Londra, 1959, p. 591.

Articol intrat în redacție : 3.III.1968. Indicele de clasificare : 615.789

REFERAT

ASPECTE CURENTE ALE MEDICAMENTELOR, J. B. Murray, G. Smith, Pharm. J., **1968,** vol. 200, nr. 5 451

Articolul autorilor reprezintă o trecere în revistă pe ultimul trimestru a multor realizări obținute în domeniul medicamentelor.

A fost cercetată liberarea aminofilinei, efedrinei-bază și clorhidratului ei dintr-o varietate de baze de supozitoare, ca și din untul de cacao conținînd 5% diferiți agenți tensioactivi neionici. Preparatele conținînd derivați de sorbitan liberează mai puțină aminofilină decît cele care conțin esteri sau eteri macrogeli. Viteza de liberare a medicamentelor din baze de supozitoare care conțin agenți tensioactivi neionici nu este previzibilă și este recomandată determinarea pentru fiecare medicament, bază și agent tensioactiv. Au fost studiate efectele cetrimidului, polisorbatului 80 și a laurilsulfatului de sodiu asupra absorbției sulfisoxazolului din supozitoare cu bază de unt de cacao. Adaosul de cetrimid 1% conduce la obținerea celui mai ridicat nivel sanguin al medicamentului (peste 0,04 mg/ml), obținut în 2,5 ore de la administrare, fiind superior față de ceilalți tensioactivi amintiți.

Cercetările privind stabilitatea și tamponarea soluțiilor oftalmice de pilocarpină sugerează că ajustarea pH la 6,5 cu hidroxid de sodiu sau borax produce o soluție suficient de stabilă, care permite sterilizarea prin încălzire cu un bactericid. Tamponul de fosfați catalizează degradarea pilocarpinei și bicarbonatul de sodiu este nepotrivit ca tampon, întrucît, din cauza pH, rezultă o pierdere de bioxid de carbon. Este recomandată formula : clorhidrat de pilocarpină 0,5—2% în soluție 0,002% nitrat fenilmercuric cu borax 0,1—0,4% și adaos de 0,7—0,2% clorură de sodiu, avînd o bună conservare timp de o lună. Soluțiile injectabile clorhidrat de papaverină nu se colorează în slab gălbui dacă se adaugă 0,05% edetat de sodiu.

Hidroliza alcalină a benzocainei și homatropinei este întîrziată în prezența multor agenți tensioactivi neionici (0,005%), care le măresc stabilitatea. Prezența antiacizilor mărește viteza de descompunere a acidului acetilsalicilic. Cei mai potriviți lubrifianți pentru tabletele de acid acetilsalicilic sînt uleiul vegetal hidrogenat, acidul stearic, talcul și stearatul de aluminiu.

S-a arătat că diferiți donori de electroni (cafeina, teofilina, acidul salicilic, aminobenzoatul de etil, nicotinamida și teobromina) formează complecși moleculari cu menadiona în sisteme apoase și că acești complecși pot suprima fotodescompunerea menadionei. Rezultă că stabilitatea acestei substanțe crește cu concentrația donorilor de electroni.

Aplicarea cineticii reacțiilor chimice permite prevederea stabilității unui nou produs. Testele recomandate iau în considerare valorile concentrației și ale timpului.

I. Popa

FARMACIA
vol. XVI, nr. 10, anul 1968

Baze Mannich, derivaţi ai piperazinei

Nota a II-a: Noi derivaţi ai 4-(benzoil-etil)-1-benzil-piperazinei

ANA SERPER

Lucrare efectuată în Laboratorul de chimie farmaceutică,
Facultatea de farmacie, Bucureşti

Unele studii recente, realizate pe un mare număr de compuşi cu nucleu piperazinic, subliniază importanţa introducerii în moleculă a unor radicali aromatici simpli sau substituiţi. Experimentările farmacodinamice au arătat că aceştia prezintă acţiune depresivă asupra sistemului nervos central, hipotensivă, antihistaminică (1 ; 2).

Pentru a preciza influenţa radicalului fenil asupra acţiunii farmacodinamice au fost sintetizaţi o serie de compuşi, la care acest radical este separat de molecula piperazinei printr-unul sau doi atomi de carbon. Compuşii, derivaţi ai N-benzil-piperazinei şi N-fenil-etil-piperazinei, au fost testaţi pentru acţiunea lor adrenalitică şi antihistaminică (3, 4).

Posibilitatea de reacţie a acestor compuşi activi cu derivaţi carbonilici după reacţia Mannich a dus la condensarea benzil-piperazinei cu unele cetone alifatice şi aromatice (5, 6).

E. Profft, sintetizînd o serie de baze Mannich, derivaţi ai alchil-aroilpiperidinei, a arătat importanţa substituţiei pe nucleul aromatic în poziţia para a componentei alchil-aril-carbonilice, în ceea ce priveşte acţiunea farmacodinamică (7).

Într-o lucrare anterioară, noi am realizat o serie de baze Mannich, derivaţi disubstituiţi simetrici ai piperazinei, la care componenta alchil-aril-carbonilică era prevăzută cu substituenţi alchil, alchil-oxi, alchenil-oxi sau brom, în poziţia para, pe nucleul aromatic (8).

În continuarea acestui studiu, ne-am propus sintetizarea unor baze Mannich, derivaţi disubstituiţi, asimetrici, ai piperazinei, la care, păstrînd ca substituent la unul din atomii de azot radicalul benzil, la cel de-al doilea atom de azot s-au grefat lanţuri alchil-aril-cetonice cu aceiaşi substituenţi mai sus citaţi pe nucleul aromatic.

Aceşti compuşi sînt înscrişi în tabelul I.

Tabelul 1

$C_6H_5-CH_2-N^{1,4}N-CH_2-CH_2-\underset{O}{C}-\quad -R$

Nr.	R	Formula brută	Rdt.	P.T.	Analiza elementară					
					C%		H%		N%	
					Calculat	Găsit	Calculat	Găsit	Calculat	Găsit
I	$-CH_3$	$C_{21}H_{26}N_2O$	59 %	70°–71°	78,22	77,91	8,12	8,10	6,68	8,55
II	$-O-C_3H_7$	$C_{23}H_{30}N_2O_2$ 2HCl 1/2 H_2O	50 %	205°	61,61	61,67	7,41	7,60	6,24	6,25
III	$-O-C_3H_7$ izo	$C_{23}H_{30}N_2O_2$ 2HCl 1/2 H_2O	52 %	209°	61,61	61,34	7,41	7,66	6,24	6,29
IV	$-O-CH_2-CH=CH_2$	$C_{23}H_{28}N_2O_2$	54 %	203°–204°	61,87	61,66	6,99	7,16	6,27	6,23
V	$-O-C_4H_9$	$C_{24}H_{32}N_2O_2$	55 %	64°–65°	75,74	75,48	8,47	8,38	7,36	7,55
		$C_{24}H_{32}N_2O_2$ 2HCl 1/2 H_2O		207°	62,32	62,05	7,63	7,73	6,05	6,03
VI	$-O-C_5H_{11}$	$C_{25}H_{34}N_2O_2$	60 %	66°–67°	76,10	75,83	8,68	8,87	7,10	6,97
		$C_{25}H_{34}N_2O_2$ 2HCl 1/2 H_2O		210°	63,00	62,92	7,82	7,99	5,87	5,94
VII	$-O-C_5H_{11}$	$C_{25}H_{34}N_2O_2$	60 %	72°–73°	76,10	76,37	8,68	8,40	7,10	7,13
		$C_{25}H_{34}N_2O_2$ 2HCl 1/2 H_2O		211°–212°	63,00	62,85	7,82	7,77	7,10	7,18
VIII	Br	$C_{20}H_{23}ON_2Br$	62 %	91°–93°	62,02	61,72	5,98	5,91	7,23	7,09

Produșii obținuți nu au fost găsiți citați în literatura de specialitate, pe care am putut s-o consultăm.

S-au stabilit condițiile de preparare a acestor compuși, iar structura lor chimică a fost verificată prin determinările cantitative necesare. Analiza spectrală în I.R. a confirmat structura lor.

Spectrele obținute au arătat diferitele grupări din molecula compușilor astfel :

— Banda caracteristică pentru radicalul fenil apare la 760 cm^{-1}.

— Poziția para de substituție pe ciclurile aromatice este caracterizată prin banda care apare la 830 cm^{-1}.

— Benzile caracteristice grupului C-N-C-(C saturat) apar la 1135 cm^{-1}.

— La 1230 cm^{-1} apar benzile caracteristice de mare intensitate ale grupării -O-Aril.

— Gruparea C = O este evidențiată prin banda care apare la 1680 cm^{-1}.

— Banda caracteristică pentru grupările —CH_2 apar la 2900 cm^{-1}.

Bromul grefat pe nucleu este caracterizat prin banda care apare la 530 cm^{-1}.

— Vibrațiile de valență —C=C— apar în domeniul 1590—1600 cm^{-1}.

Prin experimentarea farmacodinamică a acestor produși, se va putea urmări în ce măsură asimetria, precum și prezența reziduului alchil-arilic influențează acțiunea lor.

Datele din literatură cu privire la sintetizarea bazelor Mannich derivați ai benzil-piperazinei, sînt sumare și descrise în brevete (5, 6).

În vederea preparării compușilor cuprinși în tabelul I, am utilizat același raport al reactanților, ca și în lucrarea noastră anterioară (8) : pentru o moleculă de cetonă s-a luat în lucru o moleculă de diclorhidrat al aminei respective și o moleculă și jumătate de paraformaldehidă și s-au încălzit în soluție de etanol 70% cca. o oră și jumătate.

Pentru obținerea unor produși puri, a fost necesară deplasarea bazelor cu amoniac concentrat, care, după extracție cu eter și alungarea eterului, pot fi din nou transformate în ciclorhidrați. Unele baze au putut fi caracterizate ca atare (I, V, VI, VII, VIII) iar altele sub forma de diclorhidrați (II, III, IV).

În general, ciclorhidrații sînt cristalizați cu o jumătate moleculă de apă. Randamentele obținute sînt cuprinse între 60% pentru baze și 50% pentru diclorhidrați.

Deplasarea bazei la produsul I este ușurată de solubilitatea diclorhidratului în apă la rece.

Pentru ceilalți produși (II—VIII), a căror solubilitate în apă la rece scade treptat, o dată cu mărirea greutății moleculare, s-au făcut suspensii apoase, care au fost turnate în exces de amoniac și s-au ținut cîteva ore la rece.

S-a evitat, astfel, încălzirea soluțiilor apoase, care, în cazul acestor compuși, duce la scindarea lor în amina respectivă, și o cetonă nesaturată (9).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Alchil și alchenil-oxi-aceto-fenonele, cît și benzil-piperazina necesare condensării Mannich au fost sintetizate după datele din literatură (7, 10 ; 11 ; 12 ; 13).

I. *1-benzil-4-(p-metil-benzil-etil) piperazina.*

Într-un balon cu 2 gîturi de 100 ml, prevăzut cu refrigerent ascendent, se introduc 2,11 g (0,0158 moli) p-metil-acetofenonă proaspăt distilată ; 3,93 g (0,158 moli) diclorhidrat de benzil-piperazină și 5—6 ml etanol de 70°.

Se încălzește la ușor reflux și în timp de 10 minute, se adaugă în 2 porțiuni succesive 0,717 g (0,0237 moli) paraformaldehidă. Pe măsura intrării în reacție a paraformaldehidei, apar, la partea superioară a lichidului, un strat uleios, care, după 20 de minute de încălzire, dispare. Se încălzește, în continuare, încă o oră. După răcire, se obține un precipitat căruia i se adaugă 10 ml acetonă, se agită bine și se filtrează ; apoi se spală bine cu acetonă. Produsul obținut se dizolvă în 30 ml apă, se aciduleaza cu HCl 10%, la pH = 3—4 și se toarnă peste 30 ml NH_3 (d = 0,910), apoi se extrage de cinci ori cu cîte 20 ml eter etilic.

În soluția eterică, se barbotează CO_2 [pînă cînd nu se mai observă nici un fel de precipitare], pentru separarea urmelor de benzil piperazină. Se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează în vacuum la T = 30°. Uleiul obținut se transformă prin răcire într-o masă cristalină. Se obțin 3 g produs I.

Rdt = 59% ; p.t. = 70—71° (eter de petrol).

Pentru obținerea diclorhidratului se dizolvă 2 g bază în 10 ml eter etilic anhidru și se tratează cu etanol absolut saturat la 0° cu acid clorhidric pînă la pH = 3—4. S-au obținut 2 g diclorhidrat cu p.t. = 241—242° (etanol).

În mod asemănător au fost preparați :

II. *1-benzil-4-(p-propil-benzoil-etil)-piperazina* 2 HCl, 1/2 H_2O.
Rdt = 50% ; p.t. = 205 (etanol 70°).

III. *1-benzil-4-(p-izopropil-benzoil-etil) piperazină*
2 HCl 1/2 H_2O

IV. *1-benzil-4-(p-alil-oxi-benzoil-piperazina)*
2 HCl 1/2 H_2O
Rdt = 54% : p.t. = 203—204° (izopropanol-apa 10:1).

V. *1-benzil-4-(n-butil-oxi-benzoil-etil)-piperazina*
Rdt. = 55% : p.t. = 64—65° (eter de petrol). Clorhidratul cristalizat cu jumătate moleculă de apă are p.t. = 207° (etanol 80°).

VI. *1-benzil-4-(p-n.amil-oxi-benzoil-etil) piperazina*
Rdt. = 60% : p.t. = 66—67° (eter de petrol). Clorhidratul cristalizat cu jumătate moleculă apă are p.t. = 210° (etanol 90°).

VII. *1-benzil-4-(p-izoamil-oxi-benzoil-etil)-piperazina*
Rdt. = 60% ; p.t. = 72—73° (eter de petrol). Clorhidratul cristalizat cu jumătate moleculă apă are p.t. = 210—212° (etanol 90°).

VIII. *1-benzil-(p-brom-benzoil-etil)-piperazina*
Rdt. = 62% : p.t. = 91—93° (eter de petrol). Clorhidratul are p.t. = = 236—238° (etanol 90°).

În cazul produșilor II, III, IV, V, VI, VII, VIII, deplasarea bazei se face în modul următor : 5 g clorhidrat brut se suspendă în 30 ml apă, se acidulează cu HCl 10% pînă la pH 3—4 și se toarnă peste 40 ml NH_3 (D = 0,910) și se lasă 3—4 ore la rece și se extrage cu eter. În continuare, se lucrează după metoda descrisă pentru produsul I.

Bazele sînt cristalizate în plăcuțe strălucitoare sau paiete fine și sînt solubile în eter, acetonă, cloroform, xilen, toluen la rece și în eter de petrol numai la cald, insolubile în apă. Diclorhidrații sînt pulberi microcristaline sau cristalizate în plăcuțe albe, sidefoase. Solubilitatea lor în apă, este diferită. I 2HCl este ușor solubil la rece, II, III, IV, V = sînt mai greu solubili în apă la rece, dar solubili ușor la cald, în timp ce VI, VII, VIII sînt solubili în apă, numai la cald. De asemenea sînt solubili în alcooli diluați inferiori.

CONCLUZII

În continuarea cercetărilor noastre în seria bazelor Mannich, în prezentul articol este redată sinteza unor derivați ai 4-(benzoil-etil)-1-benzil piperazinei.

Au fost obţinuţi 8 compuşi noi, care nu au fost găsiţi citaţi în literatura de specialitate, pe care am putut s-o consultăm. S-au stabilit condiţiile de preparare, s-au efectuat determinările cantitative necesare, precum şi analiza spectrală în infraroşu.

BIBLIOGRAFIE

1. CHI-TING-CHOU, JU-YUN-CHI. — *Yao-Hsueh-Hsueh-Pao,* 1964, vol. 11 (10), p. 692—3 ; *C.A.*, 1965, vol. 65, p. 6 485.
2. BOISSIER J. R., RATOUIS R., DUMONT C. — *Thérapie,* 1965, vol. 18, nr. 6, p. 1 490—1 506. C.A. 1965, vol. 60, p. 15 381.
3. BOISSIER J. R., RATOUIS R., DUMONT C. — *J. Méd. Chem.*, 1963, vol. 6, nr. 5, p. 541—554.
4. RATOUIS R., BOISSIER J. R. — *C.A.*, 1965, vol. 62, p. 5 277.
5. LANYL K., INSTITORIS L., ERDELY ILONA, TARDOS L., FEDOR M., GASPAR M., LACZI J. — *J. Hung.*, 1965, p. 152 051 ; *C.A.*, 1965, vol. 63, p. 5 658.
6. TRENKOVA L., NATOVA L., ZHELYAZKOV L. — *Farmatsya (Sofia),* 1966, vol. 16, nr. 6, p. 29—32.
7. PROFFT E. — *Chem. Tehnik,* 1952, vol. 4, nr. 6, p. 241.
8. SERPER A. — *Farmacia, (Buc.),* 1967, nr. 15, p. 705.
9. MANNICH C., LAMMERING D. — *Ber. dtsch. Chem. Ges.*, 1922, vol. 55, p. 3 510.
10. BALTZLY H., BUCK J. S., LORZ E. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1944, nr. 66, p. 263.
11. LUTZ E. E., SHEARER N. H. — *J. Org. Chem.*, 1947, nr. 12, p. 771.
12. HORROW H. W., FREIFELDER M., STONE G. R. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, vol. 77, p. 753.
13. CYMMERMAN CRAIG, YOUNG R. Y. — *Org. Synth.*, 1962, vol. 42, p. 19.

Articol intrat în redacţie la 9.III.1968.

Indicele de clasificare : 547.861.3

RÉSUMÉ

Ana Serper — LES BASES DE MANNICH, DÉRIVÉS DE LA PIPÉRASINE. NOTE II : NOUXEAUX DÉRIVÉS DE LA 4-(BENZOÏL-ÉTHYLE)-1-BENZOÏL-PIPÉRASINE

En poursuivant leurs recherches, les auteurs ont synthétisé quelques bases de Mannich, dérivés disubstitués, aromatiques, de la pipérasine. On y a conservé comme substituant, à l'un des atomes d'azote, le radical benzyl, tandis qu'au second atome d'azote on a greffé des chaînes alyle-aryle-cétoniques avec des substituants alkyle, alkyle-oxy, alkényle-oxy ou brome, dans la position para sur le noyau aromatique.

On obtenu 8 composés nouveaux, qu'on n'a pas trouvés cités dans la littérature de spécialité consultée.

On a établi les conditions de préparatior et on a effectué les déterminations quantitatives nécessaires, ainsi que l'analyse spectrale en infra-rouge.

ZUSAMMENFASSUNG

Ana Serper — MANNICHBASEN ALS PIPERAZINDERIVATE. II. MITTEILUNG. NEUE 4-(BENZOIL-ÄTHYL)-1-BENZOIL-PIPERAZINDERIVATE

In Fortsetzung der von Verfasserin durchgeführten Forschungen wurden einige Mannichbasen, doppeltsubstituierte, aromatische Piperazinderivate, hergestellt. Bei diesen wurde an einem der Stickstoffatome als Substituent das Benzylradikal behalten, während auf das zweite Stickstoffatom Alkyl-Aryl-Ketonketten mit Alkyl-, Alkyl-Oxy-, Alkenyl-Oxy- oder Brom-Substituenten in para-Stellung auf den aromatischen Kern aufgepfropft wurden.

So konnten 8 neue Verbindungen, die Verfasserin in dem eingesehenen Schrifttum nicht vorfand, erzeilt werden.

Es wurden die Zubereitungsbedingungen festgesetzt und die notwendigen mengenmässigen Bestimmungen sowie die Infrarot-Spektralanalyse durchgeführt.

SUMMARY

Ana Serper — PIPERAZINE DERIVATED MANNICH BASES. NOTE II. NEW DERIVATIVES OF 4-(BENZOIL-ETHYL)-1-BENZOIL PIPERAZINE

Following studies carried out by the author previously, some Mannich bases were synthesized, disubstituted aromatic derivatives of piperazine. În these, the benzyl radical was maintained, as a substituent in one of the nitrogen atoms, while in the second nitrogen atom alkyl-aryl-cetone chains were grafted as alkyl substituents, alkyl-oxy, alkenyl-oxy or bromide in the para position on the aromatic nucleus.

Eight new components were obtained that have not been mentioned in the literature before.

The conditions were established for the preparation and the necessary quantitative estimations were carried out, as well as spectral analysis in the infra-red range.

РЕЗЮМЕ

Анна Серпер — ОСНОВАНИЯ МАННИХА — ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА. СООБЩЕНИЕ II. НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 4-/БЕНЗОИЛ-ЭТИЛ/ 1-БЕНЗИЛПИПЕРАЗИНА

Продолжая свои исследования, автор синтезировал некоторые основания Манниха — ароматические дважды замещенные производные пиперазина, в которых, в качестве заменителя, в одном из атомов азота был сохранен бензиловый радикал, а ко второму атому азота были присоединены алкил-арил-кетоновые цепи с алкил, алкил-окси, алкенил-окси или бромом в качестве заместителя в положении ,,пара'' на ароматическом ядре.

Были получены 8 новых производных, о которых не упоминается в проконсультированной литературе по специальности.

Были установлены условия приготовления и были произведены необходимые количественные определения, а также спектральный анализ с применением инфракрасных лучей.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 10, anul 1968

Studiul *in vitro* al variaţiilor activităţii glutamicoxal-acetic-transaminazei hepatice şi cerebrale, sub acţiunea amitalului sodic în funcţie de concentraţie

ŞT. TĂMĂŞDAN, I. FERARU, MATILDA ROSETTI *

Lucrare efectuată la Laboratorul de biochimie al Facultăţii de farmacie

Cercetări anterioare (1, 2) au arătat că administrarea intraperitoneală de amital sodic la şobolanii albi determină variaţii ale activităţii glutamicoxalacetic-transaminazei (GOT) în ficat şi creier.

Aceste variaţii au un aspect net de creştere faţă de normal a activităţii enzimei în homogenatele de ficat, pe cîtă vreme în homogenatele din creier variaţiile sînt mai puţin sistematice, înregistrîndu-se atît măriri, cît şi scăderi, comparativ cu normalul, ale activităţii glutamicoxalacetic-transminazei.

Întrucît metabolismul acidului glutamic are un rol deosebit în metabolismul sistemului nervos, iar activitatea transaminazelor este susceptibilă a fi influenţată de un număr relativ mare de medicamente cu acţiune pe sistemul nervos central, precum şi cu alte acţiuni, ne-am propus a încerca să aducem unele precizări cu privire la mecanismul prin care amitalul sodic influenţează activitatea glutamic-oxalacetic-transaminazei hepatice şi cerebrale.

În acest scop, am efectuat cercetări privind variaţiile activităţii transaminazice în creierul şi ficatul de şobolan *in vitro* deci în afara oricărui control nervos sau umoral al biosintezei şi activităţii acestor enzime.

PARTEA EXPERIMENTLĂ. MATERIALE ŞI METODE

Experimentările au fost efectuate pe homogenate 1:20, în tampon fosfat cu pH = 7,4, din ficatul şi creierul de şobolan alb Wistar. Volume adecvate din aceste homogenate au fost puse în contact cu volume egale

---

* Colaborare tehnică : M. Constantinidi.

de soluții de amital sodic în soluție clorurosodică izotonică de concentrațiile 0,015 ; 0,15 ; 1,5 ; 15 ; 150 ; 1 500 mg%.

Contactul dintre homogenat și soluțiile de amital sodic a fost menținut la 37°, sub agitare, timp de 2 ore.

În aceste homogenate tratate cu amital sodic de diverse concentrații, precum și în homogenate martor, supuse acelorași operații, dar în absența amitalului, s-a făcut determinarea activității glutamicoxalacetic-transaminazei din ficat și creier.

Determinarea activității glutamicoxalacetic-transaminazei hepatice

Pentru determinarea glutamicoxalacetic-transaminazei hepatice s-a utilizat metoda Tonhasy-White-Umbreit (3), modificată de Richards (4). S-a lucrat cu homogenat de ficat în tampon fosfat, de pH = 7,4, substratul donor de grupări amino fiind acidul aspartic, iar acceptorul fiind acidul α-cetoglutaric.

Acidul piruvic, format după tratarea cu citrat de anilină, se dozează cu 2,4-dinitrofenilhidrazină, în mediu toluenic și în prezență de hidroxid de potasiu alcoolic. Colorația rezultată a fost evaluată colorimetric, în comparație cu un etalon de piruvat, utilizîndu-se un fotometru OFH-1 tip IOR.

Determinarea activității glutamicoxalacetic-transaminazei cerebrale

Pentru determinarea glutamicoxalacetic-transaminazei cerebrale a fost utilizată tot metoda Tonhasy-White-Umbreit, modificată de Richards și adaptată pentru țesutul cerebral și principial similară metodei descrise anterior pentru țesutul hepatic.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele privind variațiile activității glutamicoxalacetic-transaminazei hepatice sub acțiunea amitalului sodic în diferite concentrații sînt prezentate în tabelul I și în graficul din fig. 1.

Tabelul I

Variațiile activității GOT hepatice, sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație

(mg piruvat/0,1 g țesut)

Concentrația soluției amital Na	Martori	0,015 mg%	0,15 mg%	1,5 mg%	15 mg%	150 mg%	1500 mg%
mg piruvat/ 0,1 g țesut	0,330	0,339	0,336	0,332	0,348	0,352	0,380

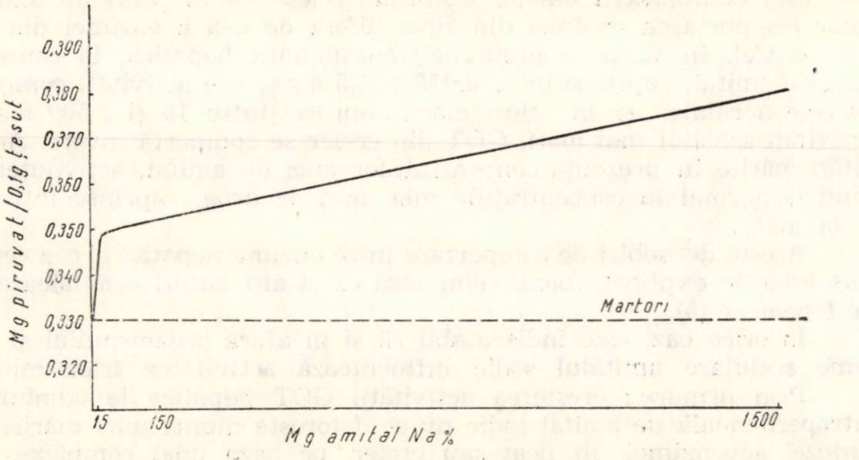


Fig. 1. — Variațiile activității GOT-hepatice, sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație.

Rezultatele privind variațiile activității glutamicoxalacetic-transaminazei cerebrale sub acțiunea amitalului sodic în diferite concentrații sînt prezentate în tabelul II și în graficul din fig. 2.

Tabelul II

Variațiile activității GOT cerebrale, sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație

(mg piruvat/0,1 g țesut)

Concentrația soluției amital Na	Martori	0,015 mg%	0,15 mg%	1,5 mg%	15 mg%	150 mg%	1500 mg%
mg piruvat/ 0,1 g țesut	0,280	0,304	0,302	0,276	0,278	0,288	0,276

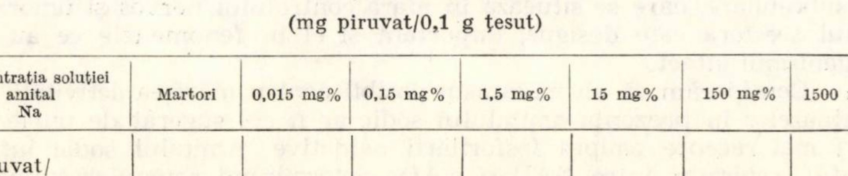


Fig. 2. — Variațiile activității GOT-cerebrale, sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație.

Din compararea datelor obținute, reiese că în prezența amitalului sodic comportarea enzimei din ficat diferă de cea a enzimei din creier.

Astfel, în timp ce glutamic-transaminaza hepatică, la concentrații mici de amital, cuprinse între 0,015 și 1,5 mg% are activități comparabile cu cele normale, iar la valori mari, cuprinse între 15 și 1 500 mg% are activități sensibil mai mari, GOT din creier se comportă invers. Are activități mărite în prezența concentrațiilor mici de amital, activitatea revenind la normal la concentrațiile mai mari de drog, cuprinse între 1,5 și 1 500 mg%.

Aceste deosebiri de comportare între enzima hepatică și cea cerebrală sînt greu de explicat, menționăm însă că și alți autori semnalează astfel de fenomene (5).

În orice caz, este indiscutabil că și în afara organismului și în sisteme acelulare amitalul sodic influențează activitatea transaminazelor.

Prin urmare : creșterea activității GOT hepatice la administrarea intraperitoneală de amital sodic nu se datorește numai unei măriri a biosintezei apoenzimei, în ficat sau creier, pe baza unei complexe reglări hipofizosuprarenale, așa cum s-a evidențiat pentru alte medicamente ca rezerpina (6). De asemenea, dat fiind că transaminazele nu sînt interesate în catabolizarea amitalului la nivelul țesuturilor, mai ales al ficatului, hidroxilarea lui fiind prima etapă în degradarea lui, în scopul eliminării, mărirea activității transaminazice nu poate fi atribuită nici unei inducții a unei biosinteze mărite sub influența substratului, așa cum se observă în cazul altor enzime (7).

Datele noastre pledează pentru ipoteza că, cel puțin în parte, influența amitalului sodic asupra proceselor metabolice are baze celulare și subcelulare, care se situează în afara controlului nervos și umoral, deși rolul acestora este desigur, important și el în fenomenele ce au loc în organismul intact.

Considerăm că un mecanism posibil pentru mărirea activității transaminazelor în prezența amitalului sodic ar fi cel sugerat de unele cercetări mai recente asupra fosforilării oxidative. Amitalul sodic întrerupe lanțul respirator între NAD și FAD., determinînd acumularea unei cantități considerabile de NADH. În condițiile perturbării oxidării normale a NADH, energia conținută în acest compus este utilizată pentru sinteza reductivă a aminoacizilor, din amoniac și cetoacizii corespunzători, mărindu-se astfel, printr-un mecanism biochimic deviat, însăși concentrația compușilor care constituie substratul transaminării (8).

Fără îndoială, că există și alte mecanisme responsabile de aceste variații, întrucît și pentru alte tranchilizante s-au evidențiat modificări ale metabolismului proteic și aminoacid în creier, survenite în urma tratamentului (9).

CONCLUZII

S-au cercetat *in vitro* variațiile activității glutamicoxalacetic-transaminazei hepatice și cerebrale, sub acțiunea amitalului sodic, în diferite concentrații.

S-a constatat că GOT hepatică este puțin influențată de concentrațiile mici de amital și prezintă o creștere de activitate la concentrațiile mari, în timp ce GOT cerebrală își mărește activitatea în prezența concentrațiilor mici de amital și nu prezintă variații importante față de normal la concentrații mari.

În lucrare se discută mecanismul posibil al fenomenelor observate.

BIBLIOGRAFIE

1. TĂMĂŞDAN ŞT. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, vol. XV, nr. 10, p. 606—608.
2. FERARU I., ROSETTI M., TĂMĂŞDAN ŞT. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, vol. XV, nr. 11, p. 669—678.
3. TONHASY T., WHITE G., UMBREIT G. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1950, vol. 28, p. 35.
4. RICHARDS S. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1957, vol. 50, p. 2.
5. MORINO J., NADA H. — *Symp. ter.*, 1963, vol. 30, p. 175—83.
6. WESTERMAN E. D. — Drugs and Enzymes, Ed. a II-a, Ed. G. Thieme, Berlin, 1963, p. 381—391.
7. BURNS J. J., CONNEY A. H., KOSTER R. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1968, vol. 104, p. 881—893.
8. SLATER E. C. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1966, vol. 48, nr. 11, p. 1 151—1 167.
9. CIOBARU R., STROESCU V., STEFLEA D., GHEORGHIU P. — *Fiziol. norm. şi patol.*, 1964. vol. 10, nr. 2, p. 559—562.

Articol intrat în redacţie la 25.V.1968.

Indice de clasificare: 547.466.64:616—008.831

RÉSUMÉ

Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — L'ÉTUDE *IN VITRO* DES VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ DE LA TRANSAMINASE GLUTAMIQUE-OXALACÉTIQUE HÉPATIQUE ET CÉRÉBRALE, SOUS L'ACTION DE L'AMYTAL SODIQUE, EN FONCTION DE LA CONCENTRATION

On a étudie *in vitro* les variations de l'activité de la transaminase glutamique-oxalacétique hépatique et cérébrale sous l'action de l'amytal sodique, à des concentrations comprises entre 0,015 et 1 500 mg%.

On a constaté que la transminase glutamique-oxalacétique hépatique est peu influencé par les concentrations basses d'amytal et présente une augmentation de son activité à des concentrations élevées. En ce qui concerne la transaminase glutamique-oxalacétique cérébrale, son activité s'accroît en présénce des concentrations réduites d'amytal et elle ne présente pas de variations importantes par rapport aux valeurs normales à des concentrations élevées.

Dans le travail on discute le mécanisme possible des phénomènes observés.

ZUSAMMENFASSUNG

Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — UNTERSUCHUNG *IN VITRO* DER SCHWANKUNGEN DER LEBER- UND HIRN-GLUTAMAT-OXALACETAT-TRANSAMINASEAKTIVITÄT UNTER EINWIRKUNG VON AMITALNATRIUM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KONZENTRATION

Verff. untersuchten *in vitro* die Schwankungen der Leber- und Hirn-Glutanat-Oxalacetat-Transaminaseaktivität unter Einwirkung von Amitalnatrium in Konzentrationen zwischen 0,015 und 1 500 mg%.

Sie stellten fast, dass die GOT in der Leber durch geringe Amitalmengen nur wenig beeinflusst wird, aber eine Erhöhung der Aktivität bei höheren Konzentrationen aufweist. Was die Hirn-GOT anbetrifft, so erhöht sich ihre Aktivität in Gegenwart geringer Amitalmengen, weist aber keine bedeutende Änderungen gegenüber der Norm bei höheren Konzentrationen auf.

Verff. erörtern den mutmasslichen Mechanismus der beobachteten Vorgänge.

SUMMARY

Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — *IN VITRO* STUDIES OF VARIATIONS IN THE ACTIVITY OF GLUTAMIC-OXALACETIC TRANSAMINASES FROM LIVER AND BRAIN, FOLLOWING ACTION OF SODIUM AMYTAL, IN RELATION WITH THE CONCENTRATION

The authors investigated *in vitro* the variations in the activity of hepatic and brain glutamic-oxalacetic transaminases, following action of sodium-amytal, in concentrations between 0,015 and 1500 mg.

It was found that hepatic GOT is little influenced by small concentrations of amytal and shows an increase in the activity after high doses of the drug. With regard to the brain GOT, this showed an increased activity in the presence of small amounts of the drug (sodium amytal), but did not show important variations in the presence of high concentrations.

In the study the possible mechanism of these phenomena is discussed.

РЕЗЮМЕ

Ш. Тамашдан, И. Ферару, М. Розетти — ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* ВАРИАЦИЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНОЙ И МОЗГОВОЙ ГЛЮТАМИНОЩАВЕЛЕВОКИСЛОЙ ТРАНСАМИНАЗЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ АМИТАЛНАТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО КОНЦЕНТРАЦИИ

Авторы исследовали *in vitro* вариации активности печеночной и мозговой глютаминощавелевокислой трансаминазы при действии амиталнатрия, в концентрации от 0,015 до 1500 мг %.

Оказалось, что на печеночную глютаминощавелевокислую трансаминазу небольшие концентрации амиталнатрия оказывают слабое влияние и что при больших концентрациях отмечается повышение ее активности. Что касается мозговой глютаминощавелевокислой трансаминазы, оказалось, что ее активность повышается в присутствии небольших концентраций амиталнатрия, а в высоких его концентрациях не отмечается больших вариаций по сравнению с нормой.

Обсуждается возможны й механизм вышеописанных явлений.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 10, anul 1968

Studiul determinării polarografice a santoninei

Nota a II-a: Influenţa vitezei de picurare a mercurului şi influenţa temperaturii asupra înălţimii treptei

MARIA GÁSPÁR, I. PAPP

Disciplinele de farmacognozie şi tehnologia formelor farmaceutice, I.M.F., Tîrgu Mureş

În nota precedentă ne-am ocupat de influenţa pH-ului mediului asupra reproductibilităţii curbelor polarografice ale santoninei.

În continuare, am studiat influenţa vitezei de picurare a mercurului prin variaţia înălţimii coloanei de mercur şi influenţa temperaturii asupra curentului de difuziune.

Dat fiind că înălţimea coloanei de mercur influenţează mărimea picăturilor şi viteza de picurare conform ecuaţiei

$$\overline{m} = m_b - \frac{2}{3} K_2 . \gamma . K . m^{-1/3} . t^{-1/3} , \qquad (I)$$

aceasta, la rîndul ei, trebuie astfel aleasă, încît să asigure reînnoirea continuă a electerodului, fără depolarizare [1].

Înălţimea treptei, determinată de curentul de difuziune, poate fi exprimată prin ecuaţia lui Ilkovici, după care

$$i_d = K . m^{2/3} . t^{1/6} \text{ (II), respectiv } L_d = K . \sqrt{h}, \qquad (III)$$

unde h reprezintă înălţimea corectată a coloanei de mercur.

În mod obişnuit, polarografierea se efectuează la temperatura camerei. La temperaturi de peste 25° are loc o creştere însemnată a curentului de difuziune de la soluţie spre catod a ionilor, care se depun. După Turicin, dacă temperatura variază de la 20° la 95°, înălţimea treptelor poate să crească de trei ori. De aceea este recomandată aplicarea unei corecţii la determinările polarografice efectuate la alte temperaturi, decît

[1] Timpul de picurare nu trebuie să fie mai scurt de 2 secunde, deoarece astfel se manifestă influenţa tulburării, care deranjează stratul de difuziune şi curenţii sînt alteraţi.

la care s-a luat curba standard, ceea ce se poate face cu ușurință, cunoscînd valoarea coeficientului de temperatură a curentului de difuziune. Aceasta se poate calcula cu formula următoare :

$$\tau\% = \frac{di_{MA} \cdot 100}{dt^0 \cdot iM^A} \qquad \text{(IV)},$$

în care τ % este coeficientul de temperatură ;

i μA = înălțimea trepei ;

dt ^{0} = diferența de temperatură.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Determinările le-am efectuat cu polarograful L.P. 60, înregistrînd curbele cu aparatul E.Z. 2. Ca electrod de referință am folosit electrod calomel saturat montat într-o celulă „H", avînd o manta de încălzire. Pentru a clarifica influența vitezei de picurare a mercurului, am înregistrat polarogramele soluțiilor alcoolice de santonină (1 000 γ/ml) tamponată cu soluția Brytton-Robinson (în proporția 1:9).

Polarogramele sînt ilustrate de figura 1, iar variația curentului de difuziune (iμA) în funcție de înălțimea coloanei de mercur la valoarea diferită a pH-ului soluțiilor este trecută în tabelul I.

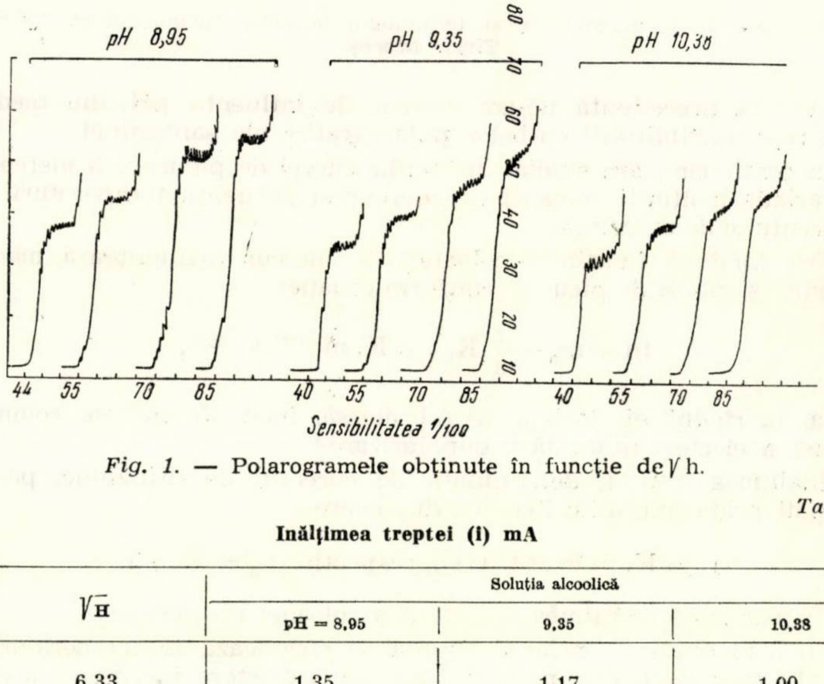


Fig. 1. — Polarogramele obținute în funcție de $\sqrt{h}$.

Tabelul I

Inălțimea treptei (i) mA

H cm	$\sqrt{H}$	Soluția alcoolică		
		pH = 8,95	9,35	10,38
40	6,33	1,35	1,17	1,00
55	7,42	1,62	1,60	1,35
70	8,37	2,05	1,75	1,45
85	9,22	2,22	1,97	1,60

Sensibilitatea : 1/100

Reprezentînd grafic corelația dintre curentul de difuziune și rădăcina pătrată a înălțimii coloanei de mercur, am găsit o funcție liniară care îndeplinește condițiile prevăzute de ecuația lui Ilkovic (fig. 2).

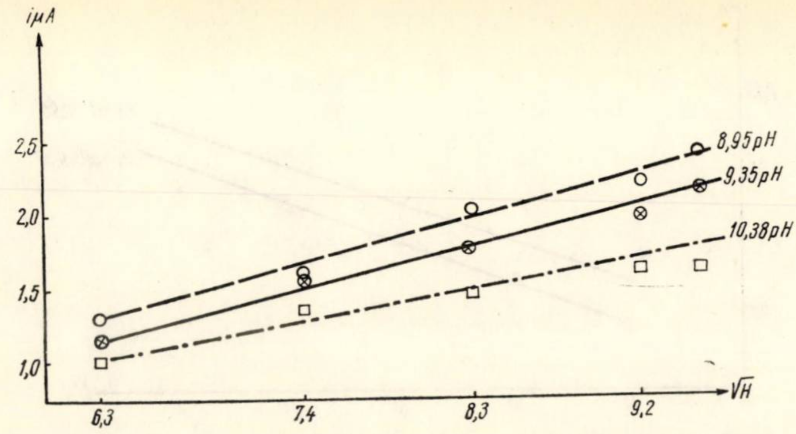


Fig. 2. — Corelaţia dintre curentul de difuziune şi $\sqrt{h}$.

Determinînd pentru acest caz constantele capilarei am găsit valorile următoare :

$$m = 0{,}71 \text{ mg/sec.}; \; t = 9 \text{ sec.};$$
$$m^{2/3} \cdot t^{1/6} = 1{,}014$$

În aceste soluţii pH-ul, în domeniul studiat, nu a influenţat considerabil reproductibilitatea rezultatelor.

Pentru a evidenţia influenţa temperaturii asupra înălţimii treptei, am înregistrat polarograma soluţiilor alcoolice de santonină (1 500 γ/ml) diluată cu soluţia tampon Bryttone-Robinson (1:9), la pH=8,95, respectiv 9,37, înălţimea coloanei de mercur fiind de 50 cm. Mantaua de încălzire a celulei a fost cuplată de un ultratermostat Wobser U 10, asigurînd lichidului din celulă temperaturi între 15—35°.

Polarogramele sînt reprezentate de fig. 3, iar variaţia intensităţii curentului de difuziune în funcţie de temperatură este trecută pe graficul din fig. 4.

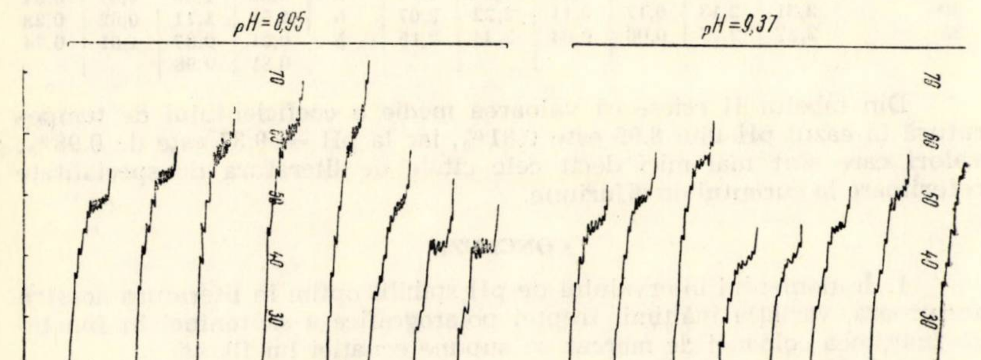


Fig. 3. — Polarogramele obţinute în funcţie de temperatură.

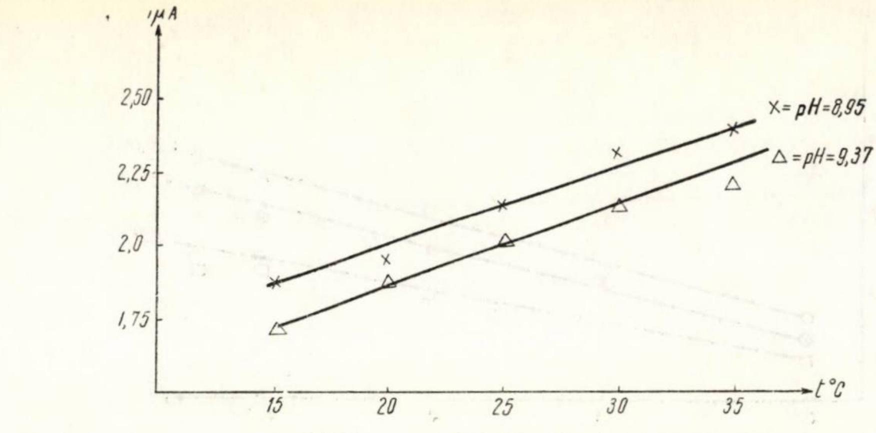


Fig. 4. — Variația intensității curentului de difuziune, în funcție de temperatură.

Din graficul din fig 4, reiese că în cazul soluțiilor cu pH = 8,95, respecitv 9,37, înălțimea treptei crește liniar o dată cu creșterea temperaturii.

Coeficientul de temperatură se poate determina, fie cu ajutorul formulei citate (IV), fie grafic din fig. 4. Pentru calcularea coeficientului de temperatură, datele experimentale obținute le-am cuprins în tabelul II.

Tabelul II

pH = 8,95
pH = 9,37

t°C	i μA		di μA		i μA		dt C°	τ%		dτ%	
15	1,87	1,71	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	1,95	1,88	0,08	0,17	1,91	1,79	5	0,83	1,08	—	—
25	2,14	2,01	0,09	0,13	2,04	1,94	5	0,90	1,39	0,07	0,31
30	2,31	2,13	0,17	0,11	2,22	2,07	5	1,52	1,11	0,62	0,28
35	2,37	2,17	0,06	0,04	2,34	2,15	5	0,51	0,37	1,01	0,74
								0,81	0,98		

Din tabelul II reiese că valoarea medie a coeficientului de temperatură în cazul pH-ului 8,95 este 0,81%, iar la pH = 9,37 este de 0,98%, valori care sînt mai mici decît cele citate de literatura de specialitate referitoare la curentul de difuziune.

CONCLUZII

1. În domeniul intervalului de pH stabilit optim în literatura noastră anterioară, variația înălțimii treptei polarografice a santoninei în funcție de înălțimea coloanei de mercur se supune ecuației lui Ilkovic.

2. Înălțimea treptei în intervalul de temperatură 15—35° crește liniar, iar coeficientul de temperatură este de 0,81% la pH = 8,95 respectiv 0,98% la p H= 9,37, folosind ca soluție de bază soluția alcoolică de santonină în tampon Brytton-Robinson (1:9).

Bibliografia la autor.

Articol intrat în redacție la 5.IV.1968.

Indice de clasificare 615.733.1

RÉSUMÉ

Maria Gáspár, I. Papp — L'ÉTUDE DE LA DÉTERMINATION POLAROGRAPHIQUE DE LA SANTONINE, Note II : L'INFLUENCE DE LA VITESSE DE DÉGOUTTEMENT DU MERCURE ET L'INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE SUR LA HAUTEUR DU DEGRÉ

Les auteurs ont étudié l'influence de la hauteur de la colonne de mercure et de la température sur la reproductibilité des courbes polarographiques de la santonine.

Les déterminations ont été effectuées à l'aide du polarographe L-P-60 et les courbes ont été démontrées au moyen de l'appareil E.Z.2.

La solution de base a été la solution alcoolique de santonine, à la concentration de 1 000, respectivement 1 500 gamma/ml avec solution tampon de Brytton-Robinson (1 : 9).

On a établi que la hauteur du degré varie linéairement avec $\sqrt{h}$. Dans l'intervalle de température 15—35° elle varie avec la température, ayant la valeur du coefficient de température de 0,81 pour un pH = 8,95 et 0,98 pour un pH = 9,37, dans le cas des solutions alcooliques de santonine.

ZUSAMMENFASSUNG

Maria Gáspár, I. Papp — ZUR POLAROGRAPHISCHEN SANTONINBESTIMMUNG. II. MITTEILUNG, EINFLUSS DER TROPFGESCHWINDIGKEIT DES QUECKSILBERS UND TEMPERATUREINFLUSS AUF DIE STUFENHÖHE

Verff. untersuchten den Einfluss der Höhe der Quecksilbersäule und der Temperatur auf die Reproduzierbarkeit der polarographischen Santoninkurven.

Die Bestimmungen wurden mit dem Polarograph LP 60 vorgenommen, die Kurven wurden mit dem Gerät EZ 2 vorgeführt.

Die Grundlösung war eine alkoholische Santoninlösung in einer Konzentration von 1 000 bzw. 1 500 γ/ml mit Brytton-Robinsonscher Pufferlösung (1 : 9).

Es wurde festgestellt, dass die Höhe der Stufe sich linear mit der $\sqrt{h}$ ändert. im Temperaturbereich 15—35° ändert sie sich mit der Temperatur ; der Temperaturkoeffizient ist 0,81 für pH = 8,95 und 0,98 für pH = 9,37 für die alkoholischen Santoninlösungen.

SUMMARY

Maria Gáspár, I. Papp — POLAROG RAPHIC ESTIMATION OF SANTONINE. NOTE II. INFLUENCE OF THE SPEED OF FLOW OF MERCURY AND THE INFLUENCE OF TEMPERATURE ON THE HEIGHT OF THE STEP

The authors investigated the influence of the height of the mercury column and that of temperature on the reproductibility of polarographic curves of santonine.

Determinations were carried out with the aid of a L.P.60 polarograph and the curves were demonstrated with an E.Z.2 apparatus.

The base solution was an alcoholic solution of santonine, containing 1500 gamma per ml, with a Brytton-Robinson buffer solution (1 : 9).

It was established that the height of the step has a linear variation of $\sqrt{h}$. Between 15 and 35 degrees centigrade it varies with the temperature, the value of the temperature coefficient being 0,81 at pH = 8,95 and 0,98 at pH = 9,37, in the case of alcoholic solutions of santonine.

РЕЗЮМЕ

Мария Гашпар, И. Папп — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ САНТОНИНА. СООБЩЕНИЕ II. ВЛИЯНИЕ СКОРОСТИ ДОБАВЛЕНИЯ КАПЕЛЬ РТУТИ И ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ВЫСОТУ СТУПЕНИ

Авторы исследовали влияние высоты ртутного столба и температуры на воспроизводимость полярографических кривых сантонина.

Определения производились при помощи полярографа L. P. 60, а кривые записывались при помощи аппарата E. Z 2.

Основным раствором был спиртовый раствор сантонина при концентрации 1000- и, соответственно, 1500 гамма/мл с применением буферного раствора Брайттона-Робинсона (1:9).

Было установлено, что высота ступени изменяется линейно вместе с Vh, при температурах от 15 до 35°, и что она варьирует вместе с температурой и обладает коэффициентом температуры, равным 0,81 при pH = 8,95 и 0,98 при pH = 9,37 при применении спиртовых растворов сантонина.

[library stamp]

DIN ACTIVITATEA SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Luni 29.IV.1968, orele 19, a avut loc, în sala de festivități a Oficiului farmaceutic al Municipiului București, ședința de comunicări a Societății de farmacie din Filiala București U.S.S.M. cu următoarea ordine de zi :

1. Prof. dr. docent N. Ioanid — „Deontologie farmaceutică".
2. Conf. dr. docent E. Constantinescu, farm. Viorica Istudor, dr. Georgeta Rîndașu, farm. Maria Agrigoroaiei, farm. dr. S. F. Forstner — „Contribuții la studiul chimic al plantei medicinale *Echium rubrum Jacq.* (cap roșu de șarpe)".
3. Farm. Z. Fîrșirotu, farm. Elena Dumitriu — „Contribuția farmaciștilor în obținerea de medicamente ieftine și de calitate superioară".

Aspectele deontologiei românești din trecut, normele de comportare ale membrilor profesiunii noastre subliniate de prof. N. Ioanid constituie exemple și îndemnuri pentru situarea pe o poziție exemplară a farmacistului de astăzi, atît profesional, cît și științific. Ședința a suscitat un deosebit interes, prin calitatea comunicărilor făcute, prin discuțiile purtate, care au evidențiat, de asemenea, originalitatea cercetării legate de studiul chimic al plantei *Echium rubrum Jacq.*, legate de calitățile fitoterapeutice ale acesteia, ca o contribuție la opera de valorificare a plantelor medicinale indigene.

De asemenea, s-au evidențiat și s-au subliniat problemele actuale ale organizării farmaciei de astăzi.

Au participat numeroși farmaciști din rețea și cadre didactice ale învățămîntului farmaceutic.

2

Miercuri 29.VI.1968, orele 19, a avut loc, în sala de festivități a Oficiului farmaceutic al Municipiului București, ședința de comunicări a secției de farmacie din Filiala București U.S.S.M., cu următoarea ordine de zi :

1. Farm. dr. Lia Sommer, farm. Denisa Michele — „Cumarinele naturale — structură chimică, răspîndire, valoare terapeutică".
2. Farm. Doina Albulescu, farm. Denisa Michele, farm. dr. S. Forstner — „Contribuții la studiul chimic al unor specii indigene de *Pulmonaria* (cuscrișor)".

Comunicarea privind cumarinele naturale s-a bucurat de aprecierea unanimă a farmaciștilor prezenți ; au fost expuse aspecte noi ale acestui grup de substanțe naturale, cu proprietăți atît de diverse și atît de valoroase.

De altfel, cei care au participat la discuții au evidențiat deosebitele preocupări științifice și de cercetare ale Catedrei de farmacognozie, fapt dovedit și prin comunicarea cu caracter experimental privind studiul chimic al unor specii indigene de *Pulmonaria*.

PREȘEDINTE,
Prof. N. **Ioanid**

SECRETAR,
Farm. N. **Macsimescu**

SOMMAIRE

Page

Gh. Ciogolea — *A la veille du Congrès national de pharmacie* 577
P. Ionescu-Stoian — *Le Congrès national de pharmacie* 579

Revue générale

E. Grigoresco — *Les bases biogénétiques de la formation des principes actifs dans les plantes* 583

Travaux originaux, recherches expérimentales

P. Ionesco-Stoian, A. Moldovan — *La libération in vitro des substances actives contenues dans les comprimés avec action prolongé, à base de matrice de polyéthylène amyl-sodium. Note V. Variation de la dynamique de la libération in vitro des substances actives des comprimés avec action prolongée à base de matrice de polyéthylène A.S., en fonction de la résistance mécanique des comprimés* 601
Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicou — *Sur la séparation de la primidone et du phénobarbital d'un matériel biologique* 613
Ana Serper — *Les bases de Mannich, dérivés de la pipérasine. Note II.: Nouveaux dérivés de la 4-(benzoil-éthyle)-1-benzoïl-pipérasine* . . . 617
Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Roşetti — *L'étude in vitro des variations de l'activité de la transaminase glutamique-oxalacétique hépatique et cérébrale, sous l'action de l'amytal sodique, en fonction de la concentration* 623
Maria Gáspár, I. Papp — *L'étude de la détermination polarographique de la santonine. Note II. L'influence de la vitesse de dégouttement du mercure et l'influence de la température sur la hauteur du degré* 629

De l'activité de la Société de pharmacie

Comptes rendus

INHALT

	Seite
Gh. Ciogolea — *Von dem Nationalen Pharmazeutenkongress*	577
P. Ionescu-Stoian — *Der Nationale Pharmazeutenkongress*	579

Allgemeinreferate

E. Grigorescu — *Die biogenetischen Grundlagen für die Enstehung der Wirkstoffe in den Pflanzen*	583

Originalbeiträge, Experimentalarbeiten

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Wirkstoffabgabe in vitro bei Tabletten mit Langzeitwirkung auf der Grundlage von Polyäthylen-Amylnatriummatrizen. V. Mitteilung. Die Veränderlichkeit der Wirkstoffabgabe in vitro bei Tabletten mit Langzeitwirkung auf der Grundlage von Polyäthylen-Amylnatriummatrizen in Abhängigkeit vom mechanischen Widerstand der Tabletten*	601
Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicu — *Über die Trennung von Primidonna und Phänobarbital in biologischen Untersuchungsmaterial*	613
Ana Serper — *Mannichbasen als Piperazinderivate. II. Mitteilung. Neue 4-(Benzoil-Äthyl)-1-Benzoil-Piperazinderivate*	617
Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — *Untersuchung in vitro der Schwankungen der Leber- und Hirn-Glutamat-Oxalacetat-Transaminaseaktivität unter Einwirkung von Amitalnatrium in Abhängigkeit von der Konzentration*	623
Maria Gáspár, I. Papp — *Zur polarographischen Santoninbestimmung II. Mitteilung. Einfluss der Tropfgeschwindigkeit des Quecksilbers und temperatureinfluss auf die Stufenhöhe*	629

Aus der Tätigkeit der Apothekervereinigung

Referate

CONTENTS

Page

Gh. Ciogolea — *On the eve of the National Congress of Pharmacy* 577
P. Ionescu-Stoian — *The national Congress of Pharmacy* 579

General Reports

E. Grigorescu — *Biogenetic basis of Formation of Active Principles in Plants* 583

Original Contributions, Experimental Studies

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *In vitro Passage of Active Substances from Long-Action Tablets Based on Amyl-Sodium Poliethylene Mould. Note V. Variation of Dynamics of in vitro Passage of Active Substances from Long-Action Tablets Based on Amyl-Sodium Poliethylene Mould According to the Mechanical Resistance of the Tablets* 601
Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicu — *On the Separation of Primidone and Phenobarbital from Biological Material* 613
Ana Serper — *Piperazine Derivated Mannich Bases. Note II. New Derivatives of 4-(Benzoil-Ethyl)-1-Benzoil Piperazine* 617
Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — *In vitro Studies of Variations in the Activity of Glutamic-Oxalacetic Transaminases from Liver and Brain, Following Action of Sodium Amytal, in Relation with the Concentration* 623
Maria Gáspár, I. Papp — *Polarographic Estimation of Santonine. Note II. Influence of the Speed of Flow of Mercury and the Influence of Temperature on the Height of the Step* 629

From the Activity of Pharmaceutical Societies

Reviews

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Г. Чоголя — *Накануне респчбликанского конгресса по вопросам фармации* . . . 577

П. Ионеску-Строян — *Песпубликанский всерумынскии конгресс по вопросам фармации* 579

Общие рефераты

Э. Григореску — *Биогенетические основы образования действующих начал в растениях* 583

П. Ионеску-Стоян, А. Молдован — *Утрата действующих начал in vitro таблетками пролонгированного действия, приготовленными на амилнатриевом полиэтилене. Сообщение V. Вариации динамики утраты in vitro действующих начал таблетками пролонгированного действия, приготовленными на амилнатриевом полиэтилене, в зависимости от механической резистентности таблеток* 601

Г. Борш, И. Попа, Анджела Войку — *К вопросу отделения примидона и фенобарбитала из биологических материалов* 613

Анна Серпер — *Основания Манниха—производные пиперазине. Сообщение II. Новые производные 4-/бензоилэтил/-1-бензоилпиперазина* 617

Ш. Тамашдан, И. Фeрару, М. Росетти — *Исследование in vitro вариации активности печеночной и мозговой глютаминощавелевокислой трансаминазы при действии амиталнатрия в зависимости от его концентрации* 623

Мария Гашпар, И. Папп — *Исследования по вопросу полярографуческого определения сантонина. Сообщение II. Влияние скорости добавления капель ртути и влияние температуры на высоту ступени* 629

Из деятельности фармацевтического общества

Рефераты

SUMAR

Pag.

Gh. Ciogolea — *În preajma Congresului național de farmacie* 577
P. Ionescu-Stoian — *Congresul național de farmacie* 579

Referate generale

E. Grigorescu — *Bazele biogenetice ale formării principiilor active în plante* 583

Lucrări originale, cercetări experimentale

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Cedarea* in vitro *a substanțelor active din comprimatele cu acțiune prelungită pe bază de matriță de polietilenă amil-sodiu. Nota a V-a : Variația dinamicii de cedare* in vitro *a substanțelor active din comprimatele cu acțiune prelungită, pe bază de matriță de polietilenă A.S. în funcție de rezistența mecanică a comprimatelor* 601
Gh. Borș, I. Popa, Angela Voicu — *Asupra separării primidonei și fenobarbitalului din material biologic* 613
Ana Serper — *Baze Mannich, derivați ai piperazinei. Nota a II-a : Noi derivați ai 4-(benzoil-etil)-1-benzoil-piperazinei* 617
Șt. Tămășdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — *Studiul* in vitro *al variațiilor activității glutamicoxalacetic-transaminazei hepatice și cerebrale, sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație* 623
Maria Gáspár, I. Papp — *Studiul determinării polarografice a santoninei. Nota a II-a : Influența vitezei de picurare a mercurului și influența temperaturii asupra înălțimii treptei* 629

Din activitatea Societății de farmacie

Referate

Noubliez pas de renouveler votre abonement pour l'année 1969 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : CARTIMEX P.O.B. 134—135, Bucarest — Roumanie, — ou aux firmes suivantes :

ALBANIE	— Ndermarja Shtetnore e Botimeve — Tirana
ALLEMAGNE (République Démocratique d')	— Deutscher Buch Export u. Import Leninstr. 16 — Leipzig 701
ALLEMAGNE (République Fédérale d')	— Kubon & Sagner — P.O.B. 68 — München 34 — W. E. Saarbach — P.O.B. 1510 — 6 Köln
AUSTRALIE	— Current Book Distributors 168—174 Day Street — Sydney
AUTRICHE	— Globus Zeitungs — Drück und Verlagsanstalt G.m.b.H. 1200, Höchstädtpatz 3, Wien
BELGIQUE	— Du Monde entier, 5, Place de St. Jean — Bruxelles — Agence et Messageries de la Presse, 14—22, Rue du Persil — Bruxelles I
BULGARIE	— Hemus 11, rue Place Slaveikov, Sofia
CANADA	— Progress Books, 44, Staiford Street — Toronto — International Subscription Agency Periodicals, 5090 Papineau — Montreal 34
CHINE (République Populaire de la)	— Waiwen Shudian — P.O.B. 88 — Peking
CORÉE (République Populaire-Démocratique de la)	— Chulphanmul — Phenian
CUBA	— Cubartimpex, Simon Bolivar 1, Palacio Aldamo Building, Habana
DANEMARK	— Ejnar Munksgaard, Norregade 6 — Kopenhagen K.
ESPAGNE	— Libreria Herder Calle de Balmos 26 — Barcelona
ETATS-UNIS	— Fam Book Service 69 Fifth Avenue Suite 8 F, New York 10003, N. Y. — Continental Publications 111, South Mermanec Ave. St. Louis, Missouri 63105
FINLANDE	— Akatemien Kirjakauppa — P.O.B. 128 — Helsinki
FRANCE	— Nouvelles Messageries de la Presse Parisienne, 111, Rue Réaumur — Paris II
GRÈCE	— Atom, Karagheorghi Servivas 7 — Athènes
HONGRIE	— Kultura P.O.B. 149 — Budapest 62
ISRAEL	— Haiflepac Ltd. 11, Arlosoroff Street — Haifa — Lepac 15 Rambam Street — Tel Aviv
ITALIE	— Sc. Co. Lib. Ri. Export — Import, Piazza Margana 33 — Roma
JAPON	— Nauka Ltd. 30—19 Minami — Ikebukuro 2-chome Toshimaku, Tokyo
LICHTENSTEIN	— Scientifical Periodicals Corp. Ltd. 534 Alterebachstrasse — Vadez
MONGOLIE	— Mongolgosknigotorg Ulan Bator
NORVÈGE	— North Bogimport P.O.B. 3267 — Oslo
PAYS-BAS	— Meulenhoff, Beulingstraat 2 — Amsterdam — Swets & Zeitlinger, Keizersgracht 471—487 — Amsterdam
POLOGNE	— Ruch Ul. Wilcza — Warszawa 46
PORTUGAL	— Libraria Bucholz, Lisboa — Avda Liberdade
ROYAUME-UNI	— Collet's Holdings Ltd., Denington Estate Wellingborough Northants — Central Books Ltd. 37, Grays Inn Road — London W. C. 1
SUÈDE	— CD. C. Fritze Fredgaten 2 — Stockholm 16
SUISSE	— Pinkus & Cie Froschaugasse 7 — Zürich
TCHECHOSLOVAQUIE	— ARTIA Ve Smeckach 30 — Praha I
U.R.S.S.	— Mejdunarodnaia Kniga, Moskwa G 200
VIETNAM (République Démocratique du)	— So Xuat Nhap Khap Sach Bao Hai Ba Trung 32 — Hanoi
YOUGOSLAVIE	— Jugoslovenska Knijiga Terazije 27 — Beograd — FORUM I Vojvode Misica — Novisad — Prosveta Terazije 16/1 — Beograd

RENSEIGNEMENTS pour échanges ou toutes autres communications concernant les collaborations à : UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE — Bucarest, Rue Progresului 10 — Roumanie

REVUES SCIENTIFIQUES MÉDICALES EDITÉES PAR L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES DE LA RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

1968 DEC 28

CHIRURGIA	(12 fois par an)
DERMATO-VENEROLOGIA	(6 fois par an)
FARMACIA	(12 fois par an)
FIZIOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
FTIZIOLOGIA	(6 fois par an)
IGIENA	(12 fois par an)
MEDICINA INTERNĂ	(12 fois par an)
MICROBIOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	(6 fois par an)
MORFOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
MUNCA SANITARĂ	(12 fois par an)
NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA	(6 fois par an)
OBSTETRICA ŞI GINECOLOGIA	(6 fois par an)
OFTALMOLOGIA	(4 fois par an)
ONCOLOGIA ŞI RADIOLOGIA	(6 fois par an)
OTO-RINO-LARINGOLOGIE	(4 fois par an)
PEDIATRIA	(6 fois par an)
REVISTA SANITARĂ MILITARĂ	(6 fois par an)
SPITALUL	(4 fois par an)
STOMATOLOGIA	(6 fois par an)
VIAŢA MEDICALĂ	(24 fois par an)

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D.G.P., nr. 10/5685/1967

I.P.I. – c. 5819 | 41.500 | Lei 6

2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil: prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct: prof. E. CIONGA
Secretari de redacție: farm. ȘT. TĂMAȘDAN
farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCĂNELEA (Cluj), prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia-Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D. ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

11

Noiembrie 1968

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Bucureşti, str. Progresului 8—10, sector VII
Telefon 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenţia cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale publică un număr de 20 de reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecţie a revistelor care vă interesează abonaţi-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	TITLUL REVISTEI	Nr. de apariţii anuale	Costul unui abonament anual
1.	Chirurgia	12	120
2.	Dermato-Venerologia	6	60
3.	Farmacia	12	72
4.	Fiziologia normală şi patologică	6	72
5.	Ftiziologia	6	60
6.	Igiena	12	96
7.	Medicina internă	12	108
8.	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9.	Morfologia normală şi patologică	6	72
10.	Munca sanitară	12	36
11.	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12.	Obstetrica şi Ginecologia	6	72
13.	Oftalmologia	4	40
14.	Oncologia şi Radiologia	6	72
15.	Oto-Rino-Laringologie	4	40
16.	Pediatria	6	48
17.	Revista sanitară militară	6	48
18.	Spitalul	4	32
19.	Stomatologia	6	60
20.	Viaţa medicală	24	144

Nu se fac abonamente prin factorii poştali, iar publicaţiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioşcuri de difuzare a presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1969 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat şi integral costul lor.

Abonamentele se primesc la filialele U.S.S.M., între 15 septembrie şi 15 decembrie 1968.

Instituţiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o trimit prin filialele U.S.S.M., în aceeaşi perioadă cu obligaţia de a achita costul acestora în trim. I. 1969, indicînd în comandă contul de virament al instituţiei respective.

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția: București, str. Progresului nr. 8 — Telefon 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 11 NOIEMBRIE 1968

Utilizarea culturilor de țesuturi vegetale în cercetările fundamentale: practice și farmacodinamice

J. LACHARME, A. IONICĂ

Culturile de țesuturi reprezintă un material experimental foarte interesant pentru fiziolog, citolog și biochimist. Cercetătorii pot utiliza actualmente un țesut sau altul dintre diferitele sușe izolate și întreținute, după o alegere, care le va fi dictată de natura lucrărilor lor.

Apare o farmacodinamie care folosește, pe scară celulară, țesutul vegetal ca material experimental viu.

Trebuie să spunem că această disciplină este încă foarte limitată, însă că ea lasă să se întrevadă mari posibilități. Într-adevăr, acțiunea unui produs medicamentos sau toxic se manifestă, înainte de toate, la nivelul celulei. Activitatea farmacodinamică este tradusă prin comportarea unui organ izolat sau prin aceea a individului întreg: experimentatorul percepe în mod global rezultanta acțiunilor provocate inițial la nivelul celulelor care constituie țesuturile organelor și ale individului. În aceste condiții, se constată efectul, dar cauza acestui efect nu este cunoscută și numai la nivelul celulei va putea să fie detectată acțiunea inițială și apoi înțeleasă.

De aci înainte, experimentatorul va cerceta materialul viu cel mai omogen posibil. Lwoff, Jacob și Monnod au arătat, cu mult timp în urmă, că bacteriile prezintă această calitate și bogăția descoperirilor demonstrează din plin acest lucru.

Nu este mai puțin adevărat că utilizarea acestui singur material rămîne insuficientă și că întrebuințarea altor tipuri de culturi de celule omogene, rămîne necesară; culturile de țesuturi animale și vegetale fac parte din acest domeniu.

Țesuturile animale cultivate *in vitro* prezintă deja un interes practic considerabil, chiar dacă nu ar fi vorba decît de rolul lor în fabricarea vaccinurilor antipoliomielitice.

Competența noastră în această materie nu ne permite să judecăm exact rezultatele obținute în domeniul cercetării farmacologice fundamentale. Se înțelege, totuși, că această cale trebuie să fie plină de viitor.

Însă ce se poate aştepta de la ţesuturile vegetale ? Se ştie că cea mai mare parte dintre antibiotice opresc sau încetinesc creşterea ţesuturilor cultivate *in vitro*.

Investigaţia biochimică la nivelul unui astfel de material viu era susceptibilă de a aduce, dacă nu o soluţie totală, cel puţin rezultate fragmentare asupra mecanismului de acţiune a antibioticelor sau asupra unora dintre efectele lor secundare.

Dacă este posibil să subliniem destul de uşor toate diferenţele care pot exista între o bacterie şi o cultură de ţesut de morcov, nimic nu ne permite să ne gîndim *a priori* că în diferitele celule vii nu au loc, pentru a vieţui, supravieţui şi a se înmulţi, procese metabolice identice sau cel puţin foarte asemănătoare, astfel încît studiul leziunilor biochimice provocate de către antibiotic pe celulele vegetale poate să uşureze studiul modului de acţiuni al acestuia (al antibioticului) la nivelul bacteriei. Asupra acestei probleme ne vom referi mai departe în expunerea noastră.

Cu toate că, după cunoştinţele noastre, nu s-au făcut alte lucrări decît cele care interesează activitatea antibioticelor, considerăm că orice substanţă medicamentoasă a cărei activitate o putem bănui la nivelul unui metabolism general (lanţ al citocromelor, al flavinelor, transaminazele, metabolismul proteinelor etc.) va putea să fie studiată la nivelul celular, utilizînd ţesuturile vegetale cultivate *in vitro*.

În legătură cu culturile de ţesuturi vegetale, trecem în revistă istoricul descoperirilor, diverselor cercetări care s-au legat de ele.

CULTURI DE ŢESUTURI VEGETALE ŞI APLICAŢIILE LOR. PRIMELE REZULTATE

Primele încercări de cultură de ţesuturi vegetale par să fie atribuite lui Haberlandt. În 1902, acest autor a încercat să cultive diferite ţesuturi (perii staminali de *Trodesconţia,* celule palisadice, fragmente de diverse parenchime) pe medii minerale, îmbogăţite cu diferite substanţe organice (glucoză, hidrolizate de proteine, asparagină etc.). Haberlandt a fost lămurit, prin lucrările lui Carrel, care făcea cercetări într-un domeniu apropiat — cel al culturilor de ţesuturi animale — după cîţiva ani. Mai înainte, Harrison şi Burrows, în Statele Unite, Jolly în Franţa obţinuseră multiplicări celulare, dar nici unul nu putuse să obţină vreo cultură nedefinitivă, deoarece ţesuturile embrionare proliferau activ, însă puţin timp. Această observaţie trebuia să conducă pe Alexis Carrel la o mare descoperire ; gîndindu-se că ţesuturile embrionare trebuiau să cuprindă substanţe stimulatoare ale multiplicării celulare, el a adăugat, la mediile sale de cultură, extracte de embrion, de pui de găină. A obţinut atunci multiplicarea infinită (nelimitată) a celulelor animale.

Această descoperire a stîrnit interesul botaniştilor pentru reluarea culturilor *in vitro*. S-au publicat numeroase rezultate : multe dintre ele au fost, din nenorocire, foarte criticabile.

Primele lucrări serioase pot fi atribuite lui Kotte şi lui Robbins : aceşti autori au folosit meristemele primare de monocotiledonate pe care le cultivau în medii nutritive de compoziţii variate cuprinzînd mai ales extrase de levură.

Şi unul şi altul utilizau explantate constituite din meristeme radiculare, însoţite de o parte mai mult sau mai puţin importantă de ţesu-

turi deja diferențiate. Autorii au constatat o proliferare rapidă și ordonată ; explantatele de cîțiva milimetri pînă la doi centimetri se dezvoltau și dădeau, la sfîrșitul experienței, rădăcini care puteau să ajungă pînă la șase centimetri în lungime. Cu toate acestea, reînsămînțările nu permiteau să se obțină o cultură nelimitată, nedefinită și sușele mureau după cîteva răsădiri. Kotte și Robbins au ținut seama de învățămintele trase din experiențele lui Carrel. Astfel, explantele pe care le-au utilizat erau meristeme (țesuturi embrionare dînd naștere la formațiuni perimare) și mediile conțineau elemente complexe cu caractere embrionare (extracte din levuri). Aceste eșecuri relative erau datorite alegerii necorespunzătoare a materialului vegetal, întrucît 11 ani mai tîrziu, în 1933, White obține o cultură nedefinită (nelimitată) de rădăcini de tomate (roșii). Se știe azi că nevoile nutritive ale dicotiledonatelor sînt mai puțin specializate decît cele ale monocotiledonatelor.

CULTURI NELIMITATE ȘI NEVOI NUTRITIVE

Pînă la acest stadiu, diversele lucrări trebuie să fie considerate ca încercări de culturi de organe, însă nu de țesuturi. Totuși, aceste diferite cercetări au permis să se cunoască mai bine nevoile de elemente minerale și organice și au accentuat, de asemenea, asupra necesității de a adăuga, la mediile sintetice de cultură, substanțe de creștere și de multiplicare mai complexe, ca, de exemplu, extractele de levură. În fapt, distincția între cele două moduri de culturi (culturi de organe și culturi de țesuturi) este destul de subtilă și se bazează în mod esențial pe examenul histologic.

Tehnicile sînt identice și istoria culturilor de țesuturi se confundă.

Trebuie să arătăm însă că rezultatele obținute semnalau o diferențiere față de ceea ce se cunoștea din culturile de țesuturi animale, deoarece mediile erau mai puțin complexe și la elementele minerale și organice (glucoză) se adaugă un singur principiu complex — extras de levură. Lucrările care au urmat au avut în vedere să simplifice mai mult formula mediilor de bază și au definit cu precizie, din punct de vedere chimic, factorii de creștere și anume acidul indolil-acetic, acidul α naftil-acetic, kinetinele etc.

Culturile nelimitate de țesuturi, propriu-zis, marchează o nouă etapă și publicațiile asupra acestui subiect au fost făcute între 30.XII.1938 și 20.II.1939, de către White (Societatea americană de botanică), de Gautheret (Academia de științe franceză) și de Nobecourt (Societatea de biologie franceză). White a semnalat obținerea unei culturi nelimitate de țesut patologic, care apare spontan la hibrizii de tutun scoși din *Nicotiana Langsdorffii* și *Nicotiana glauca ;* acești „crown-gall" sînt heterotrofi față de auxină și pot să fie cultivați pe medii minerale glucozate și gelozate.

Gautheret începuse, încă din 1933, să cultive fragmente de țesut cambial de la diverse specii de arbori (Acer, Salix, Fagus). A obținut, de asemenea, caluri parenchimatoase, a căror întreținere în cultură nu a durat mai mult de șase sau opt luni. Aplicînd aceste tehnici de cultură la felii de morcov, Gautheret a obținut o sușă cu creștere nelimitată care se folosește în Laboratorul de botanică farmaceutică a Facultății de medicină și farmacie din Lyon ; această sușă a atins, pînă în

prezent, vîrsta de 29 de ani. În același timp, Nobecourt revenea asupra unei lucrări vechi, realizate într-un alt scop cu felii de morcov contaminate de o ciupercă, și a obținut și el o sușă, pornind de la fragmente de rădăcini sănătoase. Lucrarea inițială a lui Nobecourt a fost la originea alegerii, de către amîndoi autorii, a aceluiași material vegetal. Descoperirea — anterior discutată — a unei sușe cultivate în mod nelimitat trebuia să opună multă vreme pe cei doi cercetători. Oricum, R. Gautheret a creat o adevărată școală și cea mai mare parte din specialiștii francezi au fost elevii săi sau s-au inițiat în tehnicile de cultură, în laboratorul său. Lucrarea pe care a publicat-o el în 1959 „Cultura țesuturilor vegetale" reprezintă punerea la punct cea mai importantă a celor ce s-au realizat în acest domeniu.

Aplicarea acestor diverse lucrări a dus mai cu seamă la îmbogățirea cunoștințelor în domeniul nevoilor nutriționale ale vegetalelor și în cel al substanțelor de creștere.

Keller, printr-o lucrare pe care a realizat-o din 1947 pînă în 1954, a privit problema generală a nutriției minerale la mai multe specii de țesuturi normale și tumorale. Aceste încercări au confirmat rezultate anterioare semnalate de către Hildebrandt, White, Nickell ; mai mult, după ce a cercetat fenomenele de carență de macro- și microelemente, echilibrele ionice, antagonismele, acesta a pus la punct un mediu deosebit de favorabil care este acum adoptat în mod general.

FACTORI DE CREȘTERE

În studiul culturilor de țesuturi, cel mai important lucru se leagă de factorii de creștere. Prima substanță definită chimic folosită ca factor de creștere a fost auxina : acid indolilacetic ; în urma lucrărilor lui Nobecourt și ale lui Gautheret se găsesc un număr considerabil de publicații privind activitatea acestui hormon. Au fost utilizate și alte substanțe de sinteză cu activitate hormonală mai intensă : acizii naftalenacetic, naftoxi-acetic, 2-4-diclorafenoxiacetic (2—4 D) ; paraclorofenoxiacetic etc. Întrebuințarea acestor substanțe a făcut să iasă la iveală o serie de particularități.

În mod general țesuturile normale nu pot să crească decît în prezența hormonului adăugat mediului nutritiv ; de exemplu, o concentrație de 3×10^{-7} acid indolacetic (A.I.A.) pentru țesuturile de morcov. Alte țesuturi ca cele de Efedra, de exemplu, se dezvoltă în prezență de 2—4 D, dar nu în prezența A.I.A., deoarece această specie este bogată în indoloxidază care distruge auxina.

Țesuturile tumorale „crown-gall-uri", provocate de o bacterie *(Agrobacterium tumefaciens)*, tumori genetice ale Noticianei Laugsdorffii și Nitociana glanca, tumori provocate de virusul *Aureogenus magnivena*, sînt heterotrofe față de auxină și capabile să se dezvolte în lipsa ei. Unele țesuturi normale sînt și ele capabile să se lipsească de auxină ; acestea sînt numite țesuturi anergiate.

Totuși, unele produse complexe, cum este laptele de Cocos, permit o dezvoltare a culturilor, superioare celei obținute numai cu adăugarea hormonilor citați mai înainte. Această constatare a fost punctul de plecare al unei serii de cercetări care trebuiau să aibă ca scop descoperirea de substanțe care stimulează multiplicarea celulară. Aceste substanțe au o structură chimică derivată din cea a bazelor purinice și

cea mai bine cunoscută este actualmente kinetina (6-furfuril-aminopurina).

Descoperirea acestor substanţe a fost făcută pe căi indirecte şi ocolite. Spectrul fotometric al fracţiunii active a laptelui de cocos amintea pe cel al bazelor purinice ale acizilor dezoxiribonucleici.

Primul produs cristalizat, definit chimic, responsabil de multiplicarea celulară, a fost izolat, nu dintr-un material vegetal, ci din acizi dezoxiribonucleici alteraţi, extraşi din lapţi de peşte ; era vorba de 6-furfuroil-adenină. Testul de activitate se baza pe o observaţie făcută de către Skoog asupra culturilor de măduvă de tutun ; şi anume : în prezenţă de acid α-indolil-acetic adăugat unui mediu în concentraţie optimă, ţesuturile de măduvă de tutun prezintă, la examenul histologic, celule gigante ; dacă pe lîngă A.I.A., se mai adaugă lapte de cocos, se pot observa, la nivelul acestor celule, o diviziune a nucleelor şi o cloazonare a lor.

Astfel A.I.A. este hormon pur de creştere, iar laptele de cocos un factor de multiplicaţie celulară. Skoog a codificat condiţiile de experienţe pe culturile de măduvă de tutun şi ţesutul pe care l-a propus rămîne unul din cele mai bune, cînd dorim să lămurim o acţiune de tip „kinetină". În fapt, alte ţesuturi vegetale reacţionează foarte bine la acţiunea amestecurilor complexe embrionare ; de exemplu explantatele de nap *(Helianthus tuberosus)*, care nu dau culturi nelimitate. Intensitatea de creştere, pornind de la ţesutul primar, reprezintă un test interesant în cercetarea fracţiunilor sau a produselor cu activitate hormonală. Acest material a fost deseori utilizat de către C. Netien (Lyon), care a scos în evidenţă activitatea stimulatoare a albuminelor nemature de porumb şi de sorg şi, de asemenea, a diverselor substanţe sintetice.

De asemenea, Netien a studiat acţiunea giberelinei asupra a diferite ţesuturi cultivate *in vitro,* folosind — între altele — acest material vegetal, arătînd prezenţa de substanţe de tip „gibberelic" în mugurii de diferite *Amentaceae.*

ANERGIE ŞI ŢESUTURI TUMORALE

Acţiunea diverselor tipuri de hormoni trebuia să fie la originea mai multor descoperiri, dintre care cea a anergiei la auxină şi a transformării tumorale a ţesuturilor de tutun, provocată de acidul indolilacetic.

Gautheret a arătat că ţesuturi de morcov sau Scorsonera, care nu puteau să crească fără auxină, puteau, după un timp oarecare, să se lipsească de acest hormon, obişnuinţă căreia autorul i-a dat numele de anergie. Acest fenomen a fost observat după aceea de alţi autori în cazul ţesuturilor de viţă de vie, de viţă sălbatică, de tutun şi de floarea soarelui. Pe de altă parte, fenomenul de anergie nu interesează numai singur acidul β-indolilacetic, ci poate să apară şi faţă de kinetină sau şi de unele vitamine (vitamina B_1 de exemplu pentru ţesuturile de măcriş). Ţesuturile anergiate prezintă pe deasupra o proprietate remarcabilă : grefate pe ţesuturi sau pe un răsad de plantă sănătoasă, ele provoacă, frecvent, un crown-gall ; astfel, *anergia reprezintă o etapă intermediară* pe calea tumorizării unui ţesut normal. Utilizînd ţesutul de măduvă de tutun, care necesită, pentru dezvoltarea sa, doi factori :

kinetină și acid indolacetic, Gautheret a obținut țesuturi anergiate pe un mediu lipsit de kinetină, dar bogat în A.I.A. și a arătat că tumorizarea nu se datora unei lipse de hormon exogen, ci unui adevărat dezechilibru al concentrațiilor. A.I.A. s-a găsit în cantitate foarte ridicată, în raport cu cea a kinetinei.

Această lucrare este foarte interesantă, pentru că subiectul ei ne amintește pe cel al tumorilor animale îmbibate de hormoni ziși cancerigeni.

Revenim, în această expunere, la țesuturile patologice, a căror cultură nelimitată, realizată de către White, trebuia să marcheze o dată importantă în acest domeniu. Se pare acum evident faptul că acest material poate să joace un rol de prim plan în cunoașterea proceselor generale de tumorizare. Înainte ca Gautheret să obțină țesuturi anergiate, induse experimental, noi cunoșteam tumorile cu virus, tumorile de hibrizi, cele obținute prin raze (radiații ale radiului cobalt) și mai cu seamă pe cele provocate prin *Agrobacterium tumefaciens*.

Toate aceste țesuturi posedă o caracteristică comună, care ne permite să le considerăm ca tumori experimentale :

— ele proliferează în mod nelimitat ;

— sînt heterotrofe față de acidul β-indolilacetic ;

— grefate pe un individ sănătos, provoacă o tumoare care prezintă în cultură cele două caractere precedente.

Aceste proprietăți sînt fundamentale, însă nu sînt singurele care pot fi atribuite tumorilor vegetale.

Tumorile induse prin *Agrobacterium tumefaciens* sînt studiate în mod deosebit la Institutul Pasteur de către Manigault și colaboratorii săi, care au cercetat condițiile de declanșare a procesului tumoral, ale inducerii și ale proliferării țesutului neoformat.

Este evident că un astfel de material vegetal trebuia să seducă pe cercetătorii interesați de problema cancerului. Botaniștii, din nefericire, trec încă drept poeți sau drept oameni interesați numai de aspectul static, în mod aparent, al clasificării sistematice, astfel încît elementele esențiale pe care le aduc ei în domeniul biologiei generale sînt puțin cunoscute sau insuficient apreciate, din cauză de ignoranță.

CULTURILE DE CELULE

Țesuturile vegetale pe care le-am evocat pînă acum nu prezintă, totuși, o omogenitate perfectă, examenul histologic face să iasă la iveală straturi generatoare, care dau naștere la țesuturi lemnoase și liberiene ; aceste nodule cribrovasculare sînt formate dintr-o mică masă de traheide, înconjurată de o pătură generatoare. O omogenitate perfectă ar putea să fie obținută, pornind nu de la fragmente de țesuturi sau de la straturi cambiale, ci de la celule izolate. Un oarecare număr de cercetători au revenit actualmente la surse, pentru că cultura celulelor izolate reprezintă ceea ce încercase în 1902 Haberlandt să realizeze, însă fără succes.

Primele rezultate interesante au fost obținute de către Muir, apoi de Lutz, care au folosit tehnica următoare : celulele izolate sînt depuse pe un mic pătrat de hîrtie de filtru și totul este așezat pe un cal de

țesut în creștere pe mediul său nutritiv gelozat obișnuit. Celulele au la dispoziția lor lichidul de exsudație al culturii-mame, care va fi transmis prin capilaritate. Astfel celulele sînt izolate, prin hîrtie de filtru, de cultura-mamă, care, totuși, le furnizează elementele nutritive creșterii lor și diviziunii. Aceste condiții experimentale au permis să se observe dezvoltări și multiplicări care rămîn, totuși, limitate.

Cu toate acestea, cultura de celule poate să prezinte un interes mai practic : producerea, de exemplu, a unor substanțe specifice ca : steroizii, glucozidele sau alcaloizii. Trebuie să obținem atunci o cultură cu randament bun și să ne îndepărtăm de condițiile experimentale riguroase ale lui Lutz. S-au publicat deseori rezultate puțin serioase, în ultimii ani. Se pare, totuși, că Nickell și Tulecke au obținut rezultate satisfăcătoare, operînd în mediu lichid bine oxigenat și în prezență de factori de creștere complecși, ca laptele de cocos. Lacharme a reușit culturi în suspensie, însă rezultatele nu au fost totdeauna pozitive. S-a utilizat, la pornire, o cultură de tulpină de trandafir, varietatea Paul s'Scarlet ; acest țesut cultivat este foarte sfărîmicios (friabil) și o agitare viguroasă permite dezagregarea sa în celule sau în agregate foarte mici. Suspensia celulară este cultivată aseptic într-un lichid nutritiv puternic oxigenat. Factorii de creștere sînt aduși de către laptele de cocos. Observațiile făcute au permis să se constate că multiplicarea celulelor sub formă de mici agregate în formă de bulgări nu se poate obține decît în condițiile următoare : soluție nutritivă minerală puternic oxigenată printr-un curent de oxigen care provoacă, în același timp, o agitație ; prezența unui factor de creștere complex (laptele de cocos nucifera) și prezența unui cal de țesut-mamă, care trebuie să fie excretat în mediul factorilor de multiplicare, ce nu sînt cunoscuți. Trebuie, totuși, să spunem că tehnicile pe care le-a folosit nu sînt exact cele de cultură de celule izolate, căci, dacă însămînțarea este făcută cu cîteva celule izolate, ea se face la fel și cu mici mase pluricelulare. S-au obținut, cu toate acestea, la sfîrșitul experienței, mase globulare, în care examenul histologic nu lasă să apară vreo formațiune heterogenă. Spunem că „această tehnică a permis să se obțină mase omogene de celule parenchimatoase".

ÎNCERCĂRI DE APLICAȚIE ÎN FARMACODINAMIE

Pînă aici am indicat rolul pe care l-au avut culturile de țesuturi în diferite domenii de fiziologie vegetale, într-o expunere scurtă — poate incompletă — însă am încercat să detașăm, trecînd prin istoria descoperirilor, aplicațiile care ni s-au părut cele mai importante.

Ce putem aștepta de la un asemenea material viu în domeniul particular al farmacologiei ? Întrebarea a rămas fără răspuns un oarecare timp ; actualmente, se precizează mai multe căi de aplicații și de cercetări și, cu titlul de exemple, putem aminti :

— cultura țesuturilor vegetale susceptibile de a sintetiza substanțe cu interes terapeutic (alcaloizi sau glucozizi) ;

— utilizarea acestui material vegetal în scopul cunoașterii mai bune a modului de întrebuințare a unor medicamente (antibiotice) ;

— studiul fenomenelor de tumorizare și al factorilor chimici sau fizici susceptibili de a interveni asupra acestora.

Interesul plantelor medicinale nu a scăpat specialiştilor în cultura de ţesuturi şi în 1947, Gautheret şi Telle reuşesc izolarea apoi întreţinerea de calusuri scoase din rădăcini de măselariţă neagră. Solanaceele au fost folosite în mod deosebit şi există, actualmente, suşe de tutun, de *Datura, Belladona,* cartof, *Capsicum.* Lucrările realizate asupra acestor specii au dat rezultate bune.

Alături de această familie cu alcaloizi au fost puse din plin la contribuţie Scrofulariaceele şi Apocianoceaele, pe motivul interesului pe care îl prezintă în terapeutică glucozizii cardiotonici pe care îi conţin. În felul acesta au fost create suşe izolate de tulpini de *Digitalis lanata, Digitalis purpurae, Apocynum canabium, Nerium oleander.*

Plantele cu saponine steroidice au atras atenţia lui Nickell şi Tulecke ; *Agave tumeyana* şi *Dioscorea composita* sintetizează compuşi steroidici, care prezintă un interes major : nucleul de bază al acestor steroli posedă substituiri ce formează o materie primă deosebită, în semisinteza corticoizilor. Considerăm inutil să subliniem interesul practic prezentat de o suşe de ţesut care ar fi capabilă să asigure biosinteza de substanţe greu realizabile sau realizabile într-un mod puţin rentabil, pe căile obişnuite ale chimiei organice.

În Laboratorul de botanică farmaceutică al Facultăţii de medicină şi farmacie din Lyon, Netien şi colaboratorii săi întreţin, încă de 4 ani, suşe izolate de *Datura stramonium, Vincetoxicum officinale, Nerium, Oleander, Asclepias curassivica* şi de o liană : *Periploca graeca ;* aceste ultime ţesuturi conţin cardenolizi. S-au făcut, de asemenea, încercări cu *Ruta graveolens, Spartium junceum, Digitalis purpurae* şi *Vinca minor ;* calusurile primare au fost izolate şi reînsămînţate, însă este încă prematur să anunţăm o cultură nelimitată a acestor ultime specii ; aceste suşe sînt pe cale de constituire.

S-au întreprins lucrări de chimie extractivă pe diverse culturi şi în special pe cea de *Datura.* Actualmente se poate spune că se regăsesc alcaloizii Solanaceelor, însă concentraţiile lor în ţesuturi sînt mai mici decît cele regăsite în ţesuturile specializate ale plantei întregi. Totuşi, ne face să ne gîndim că o alegere judicioasă a mediului de cultură şi a condiţiilor de experienţă sau că aportul precursorilor în mediul de bază ar trebui să ne permită ameliorarea biosintezei alcaloizilor prin suşele cultivate *in vitro.*

ACTIVITATEA ANTIBIOTICELOR ASUPRA CULTURILOR DE ŢESUTURI VEGETALE

Antibioticele reprezintă o clasă heterogenă de produse definite chimic, care au stîrnit interesul nu numai al bacteriologilor, al terapeuţilor şi al chimiştilor, ci şi pe cel al botaniştilor ; relativ la acest subiect, există o bibliografie importantă.

Lucrările care pun în joc această categorie de medicamente au fost cercetate în domeniul vegetal sub unghiuri destul de diferite :

— cercetări de utilizare a antibioticelor în tratamentul unor boli vegetale ;

— cercetări despre fitotoxicitatea lor ;

— cercetarea proprietăților acceleratoare în fenomenul de creștere ;

— studiul acțiunii lor la nivelul cîtorva lanțuri metabolice.

Multe din aceste cercetări au fost făcute pe semințe, pe protaluri, pe ciuperci, pe tinere plantule sau chiar pe indivizi adulți ; totuși culturile *in vitro* au fost preferate de către De Ropp, Nickell, Camus și Lance, Netien și colaboratorii și sînt lucrări pe care le vom relata aci.

Primele lucrări au avut ca scop esențial să cerceteze activitatea pe care puteau s-o aibă antibioticele cele mai comune asupra creșterii a diferite sușe. Rezultatele publicate au arătat o oarecare diversitate în efectul acestor substanțe. Astfel, De Ropp, apoi Nickell au scos în evidență rolul stimulator al penicilinei, streptomicinei, bacitracinei, tetraciclinelor, thiolutinei, pe culturi de țesuturi tumorale.

Alte publicații au discutat rolul inhibitor al celor mai mari părți dintre antibiotice asupra dezvoltării calusurilor de morcov sau de nap. Oricum, toți autorii au arătat că prezența sau lipsa de auxină în mediile de cultură nu părea că schimbă sensul acțiunii și credem că nu există raporturi directe, aditiv, sinergic sau antagonist, între hormonii vegetali și antibiotice. Într-o publicație recentă, J. Lacharme a arătat că cloramfenicolul inhibă creșterea culturilor de țesuturi de nap și măceș, în timp ce tot acesta (cloramfenicolul) favorizează pe cea a culturilor de „crown-gall“ de Scorsonera (iarba lui Tatin). Aceste acțiuni au fost controlate prin evaluarea cinetică a greutăților proaspete și uscate, ca și prin titrarea azotului total al acestor culturi. Se pare că activitatea paradoxală a antibioticelor trebuie să fie atribuită alegerii materialului viu și că, înainte de toate, starea normală sau tumorală a celulelor este aceea care ne va permite să observăm o inhibiție sau o accelerație.

Observasem deja o acțiune identică a tetraciclinelor pe țesuturi normale de morcov, de nap și pe „crown-gall“-uri de Scorsonera (Luceafărul).

Totuși observarea activității globale a unui antibiotic asupra creșterii unui țesut rămîne insuficientă pentru a permite să cercetăm modul său de acțiune. Astfel, au fost cercetate perturbările pe care le aducea cu sine antibioticul — în cazul nostru o tetraciclină — asupra diverselor metabolisme intermediare : acizi aminați, acizi organici, biosinteză a clorofilelor și a carotenelor, fenomenul de respirație.

Experiențele au fost făcute pe țesuturi normale de morcov sau de nap și s-au constatat următoarele rezultate :

— tetraciclinele provoacă perturbări în regimul hidric al celulelor ;

— încă din primele ore de tratament, rezerva de aminoacizi liberi este considerabil modificată ; se notează o acumulare importantă a acestor elemente, însă sporul diferă cantitativ după natura acizilor aminați ; bilanțurile azotate (azot total, solubil, proteic, aminat și amidat), evidențiază o blocare a proteogenezei ;

— în ceea ce privește variațiile procentului de acizi organici, se pare că acestea sînt în imediată dependență de cele ale metabolismului azotat ; relațiile care, prin numeroase lanțuri, leagă aceste două metabolisme, nu ar putea pune la adăpost metabolismul acizilor organici, cînd tulburări importante afectează pe cel al acizilor aminați ;

— fenomenul respirator nu scade în intensitate decît trei-patru zile după adăugarea antibioticului ;

— formarea pigmenților liposolubili (clorofile și caroteni) este perturbată ; biosinteza lor este încetinită în mod considerabil și, la oarecare doze, redusă practic la zero.

În rezumat, aplicarea tetraciclinelor provoacă pe culturile de țesuturi vegetale perturbări care ating toate metabolismele pe care le-am studiat. Totuși, diferitele tulburări nu se manifestă rapid și în toate cazurile observăm — în afară de cazul aminoacizilor și al acizilor organici —, un timp de latență de cel puțin 48 pînă la 72 de ore înainte de a apărea primele semne biochimice ale efectului antibiotic. Toate aceste observații ne permit să situăm acțiunea inițială a tetraciclinelor, pe care o știm acum prin lucrări realizate în alte domenii, la nivelul proteogenezei, însă în ce punct precis nu putem să răspundem cu certitudine absolută.

Am insistat mai pe larg asupra lucrării cu cloramfenicolul, deoarece ansamblul rezultatelor a dus la concluzia că acest antibiotic provoacă efecte analoge celor ce s-au observat cu tetraciclinele. Acest lucru nu are nimic de mirare, fiindcă tetraciclinele și cloramfenicolul, desemnate ca antibiotice cu spectru larg asupra bacteriilor, pot produce, la unii germeni, o rezistență încrucișată, ceea ce ne duce să presupunem că modurile lor de acțiune sînt înrudite, într-o oarecare măsură.

Exemplele date arată că țesuturile vegetale reprezintă un material viu, interesant în cercetarea mecanismului de acțiune a unor antibiotice, și s-au regăsit fenomene biologice asemănătoare celor ce s-au putut observa la bacterii. Invers, perturbările create în celula vegetală trebuie să permită aprofundarea cunoștințelor despre procesele intime care asigură creșterea și multiplicarea țesuturilor.

FENOMENELE TUMORIZĂRII

Studiul comparat al țesuturilor normale și al țesuturilor tumorale nu a adus în domeniul biochimiei rezultate prea spectaculare. Am citat deja lucrările lui Manigault la Institutul „Pasteur" ; alți cercetători francezi au consacrat o lucrare importantă studiului comparat al acestor două feluri de culturi (Lance, Lioret și Morel). Lance s-a interesat în mod deosebit de fenomenul respirator ; el a folosit țesuturi de Scorsoneră și de nap și și-a îndreptat atenția asupra comportării respiratorii a celulelor normale ; a țesuturilor tumorale instalate și a tumorilor primare în curs de creștere. Se vede bine că se manifestă diferențe, cînd se compară tumorile primare cu țesuturile normale, însă și faptul că în sușele instalate ale celor două tipuri conținutul de azot proteinic, intensitatea metabolismului respirator, cantitățile conținute de oxidaze sînt foarte adesea de același ordin de mărime. Totuși, acțiunea unor inhibitori (CO) face să apară efecte, cantitativ diferite : Lance crede despre aceasta că achiziția caracterului tumoral este însoțită de o schimbare profundă în sistemul de oxidare terminală.

Lucrările lui Lioret se situează în același cadru ; acest autor s-a interesat în mod mai special de metabolismul aminoacizilor și proteinelor și descoperirea sa cea mai interesantă pare să fie cea a unui aminoacid nou, inclus în moleculele protidice. Acest aminoacid a fost numit lysopină și structura lui chimică a fost elucidată total, dar se pare

că aceasta nu este singura diferență calitativă observată. Într-adevăr, urmărind cercetări asupra metabolismului Argininei, Morel și colaboratorii săi au izolat, în țesuturile de „crown-gall" de Scorsonera, guanidine monosubstituite, neîntîlnite vreodată în culturi normale.

Dacă este adevărat că metabolismele țesuturilor de „crown-gall" nu lasă să apară diferențe fundamentale față de cele ale țesuturilor normale, am putut să remarcăm în această expunere că comportarea în cultură a țesuturilor tumorale arată variații mai clare, cînd sufereau acțiunea reactivilor biologici (depresori ai respirației, antibiotice). „Crown-gall"-urile de Scorsoneră sînt stimulate în creșterea lor în prezența dozelor de cloramfenicol ($M \times 10^{-5}$), care inhibează pe cea a țesuturilor normale. În rezumat, antibioticele par să desfacă cuplurile proceselor metabolice antagoniste în celula tumorizată. Credem că această cale de cercetare ar trebui să ne permită să cunoaștem mai bine modul de acțiune a antibioticelor și, în același timp, unele aspecte ale procesului de tumorizare.

CONCLUZII

Această expunere asupra culturilor de țesuturi vegetale nu este cea mai completă ; desigur ar fi trebuit să cităm deopotrivă și lucrările lui Nitsch, care conduce — la Gif-sur-Ivette — o secție ce se interesează în mod particular de factorii de inducție ai organogenezei ; pe cele ale lui Duranton, la Strasbourg (metabolismul argininei și clorofilogeneza) ; pe cele ale lui Jaquiot (țesuturi de specii forestiere) ; pe cele ale lui Garestier la Tours etc.

De fapt, scopul nostru este să arătăm, prin istoricul culturilor de țesuturi, aplicațiile, care ne-au părut să fie cele mai interesante și mai ales cele mai de viitor.

După ce au fost create și întreținute un oarecare număr de sușe și după ce au fost încununate de succes cercetările asupra nevoilor nutritive ale acestora, culturile devenirä, un oarecare timp, o curiozitate de laborator.

Observarea acestor țesuturi și a comportării lor în creștere a ridicat apoi probleme noi : morfogeneză, anergie, tumorizare etc. Pe de altă parte, interesul unui astfel de material nu trebuie să scape cercetătorilor specializați în alte discipline decît botanica pură. Aceștia trebuiau atunci să facă să progreseze cunoștințele noastre în domeniul intim al proceselor metabolice ale celulei vegetale. În sfîrșit, într-un scop mai practic, totul ne face să ne gîndim că unele din aceste țesuturi, selecționate și condiționate, vor putea să fie auxiliarele prețioase ale specialiștilor în chimie organică, cărora le va furniza molecule inițiale, nuclee de bază necesare la semisinteze de substanțe medicamentoase.

Aceste cîteva exemple arată suficient întreaga importanță pe care o reprezintă culturile de țesuturi vegetale și sîntem siguri că acest material viu va fi și la originea a noi și mari descoperiri în universul biologiei generale.

BIBLIOGRAFIE

Texte generale

GAUTHERET R. — La culture des tissus végétaux, Ed. Masson, Paris, 1959, p. 863; La culture des tissus végétaux : son histoire, ses tendances, *Rev. Cytol. Biol. Vég.*, 1964, vol. 27, 99—220.
NETIEN G. — Action des antibiotiques sur les végétaux, *Prod. Pharm.*, 1960, vol. 15, nr. 2, p. 45—53.
* * * — Colloque sur la transformation tumorale chez les végétaux, (23.XI.1963), *Bull. Soc. franç. Physiol. Vég.*, 1963, 10, nr. 1 și 2, p. 1—121.

Teze

HELLER R. — Recherches sur la nutrition minérale des tissus végétaux cultivés *in vitro*, Thèse Doctorat ès-Sciences, Paris, 1953.
LACHARME, J. — Mode d'action des Tétracyclines sur divers métabolismes de Phanérogames, Thèse Doctorat ès-Sciences, Lyon, 1961, 136 p.
LANCE CL. — Recherches sur la croissance et le métabolisme respiratoire de tissus végétaux normaux et tumoraux cultivés *in vitro*, Thèse Doctorat ès-Sciences, Paris, 1963, 158 p.
LIORET CL. — Recherches sur le métabolisme de deux tissus végétaux cultivés *in vitro*, Thèse Doctorat ès-Sciences, Paris 1960, 130 p.

Publicații

CAREW D. P., STABA E. J. — Plant Tissue Culture : its Fondamentals, Application and Relationship to Medicinal Plant Studies, *Lloydia*, 1965, vol. 28, nr. 1, p. 26.
DURANTON H., SCHANTZ R., KIENTZ J. G. — Influences des glucides sur la synthèse de la chlorophylle chez les explants calibrés de Topinambour cultivés *in vitro*, *Bull. Soc. franç. Physiol. Vég.*, 1964, vol. 10, nr. 3, p. 186—194.
GARESTIER R., CHENIEUX J. C., RIDEAU M. — Culture *in vitro* de tissus *d'Helianthus tuberosus* L. en présence d'extraits de *Citrus nobilis Lourero* ou de *Citrus aurantium sinensis nobilis*, *Bull. Soc. Botanique*, 1964, vol. 111, nr. 7—8, p. 305—308.
GAUTHERET R. — Réflexions d'un botaniste sur le problème du Cancer — in „Travaux dédiés à Lucien Plantefol", Ed. Masson, Paris, 1965, p. 479—497.
HELLER R. — De quelques aspects de la nutrition minérale des plantes et des tissus végétaux ; in „Travaux dédiés à Lucien Plantefol", Ed. Masson, Paris, 1965, p. 499—520.
LACHARME J., NETIEN G. — Incorporation et métabolisation du chloramphénicol dans les tissus végétaux, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1964, vol. 258, p. 5 713—5 715 ; Evolution des acides organiques au cours d'une culture *in vitro* de tissus de Daucus Carota, *C. R. Acad. Sci., (Paris)*, 1965, vol. 260, p. 5 872—5 875.
MANIGAULT P. — La transformation tumorale, *Bull. Soc. franç. Physiol. Vég.*, 1964, nr. 10, p. 3—17.
NOREL, MENAGE A. — Métabolisme de l'arginine dans les tissus de tumeurs de „Crown-gall" cultivés *in vitro*, *Bull. Soc. franç. Physiol. Vég.*, 1964, vol. 2, nr. 1, p. 1—18.
NETIEN G., REYNAUD J., LACHARME J. — Essais d'obtention d'une souche de cellules, cultivées *in vitro*, d'un tissu de Rose, *Trav. Soc. Pharm. (Montpellier)*, 1964, vol. 23, fasc. 3, p. 266—270.
NITSCH J. P. — Culture *in vitro* de tissus de fruits, *Bull. Soc. Bot. franç.*, 1965, vol. 112, nr. 1—2, p. 19—24.
NITSCH J. P., NITSCH C. — Présence d'une phytokinine dans le cambium. Présence de Phytokinines et autres substances de croissance dans la sève d'Acer saccharum et de Vitis vinifera, *Bull. Soc. Bot. franç.*, 1965, vol. 112, nr. 1—2, p. 1—18.
IONICĂ A., IORDAN MARGARETA, COSMA DORINA — Date privind acțiunea unor antibiotice asupra creșterii plantulelor de porumb, *Farmacia (Buc.)*, 1968.

Articol intrat în redacție la 17.V.1968 Indicele de clasificare : 615—015 : 578.085.23

FARMACIA
vol. XVI, nr. 11, anul 1968

Asupra separării cromatografice a aldrinei și dieldrinei în cercetarea toxicologică

GH. BORȘ, I. POPA, ANGELA VOICU
Facultatea de farmacie, București

Aldrina, ca și dieldrina, datorită structurilor lor chimice, prezintă o mare stabilitate față de agenții fizico-chimici. Persistența lor în sol ca și posibilitatea de a apărea ca reziduuri în diverse produse agroalimentare ridică una dintre problemele dificile în cercetarea chimico-toxicologică. De o importanță deosebită este, în primul rînd, izolarea lor, iar în secundar determinarea cantitativă.

În ceea ce privește identificarea acestor pesticide, au apărut o serie de lucrări privind separarea pe cale cromatografică și punerea lor în evidență cu un reactiv adecvat. Unele dintre acestea se referă la folosirea cromatografiei pe hîrtie și evidențierea spoturilor cu ajutorul azotatului de argint (3). Altele folosesc cromatografia în strat subțire, care s-a dovedit mult mai rapidă și mai comodă decît tehnica precedentă (1 ; 2 ; 4).

Lucrarea lui Eliakis și Coutselinis, recent apărută (2), care s-a dovedit reproductibilă, ne-a atras atenția în mod deosebit prin faptul că sînt folosite, în sistemul de migrare, hidrocarburi de petrol, pe care autorii le-au trecut sub denumirea de „Petroleum" (1) și „Petroleum hydrocarbon" (2).

Întrucît, însă, prin această denumire nu se aduce o anumită precizare și multe din datele din literatură nu sînt în concordanță, noi am urmărit folosirea diverselor hidrocarburi și fracțiuni izolate din produsul petrolifer românesc, cunoscut sub denumirea de „Petrosin" (p. f. = 150—200° ; STAS 44—67) și destinat în special uzului menajer. În acest scop, s-au separat diverse fracțiuni din „Petrosin".

Operînd cu hidrocarburi simple, cît și cu fracțiunile de hidrocarburi ca sisteme de migrare, s-a observat că are loc deplasarea spoturilor pe stratul de silicagel G, însă după scoaterea cromatoplăcilor, marcarea frontului, sistemul continuă să migreze pe placa umedă. Acest inconvenient este înlăturat prin asocierea hidrocarburilor cu tetraclorura de carbon în proporția de 1 : 1 în colume.

În tabelul I sînt redate valorile R_f obținute pentru aldrină și dieldrină cu diverse sisteme.

Tabelul I

Valorile R_f ale aldrinei și dieldrinei obținute cu sisteme folosind hidrocarburi, asociate sau nu, cu tetraclorura de carbon (1 : 1)

Sistemul folosit	Valoarea R_f obținută pentru	
	Aldrină	Dieldrină
Eter de petrol (30–60°)	1,00	0,37
Tetraclorură de carbon	1,00	0,61
Eter de petrol + CCl_4	1,00	0,40
Pentan (36,3°)	0,95	0,27
Pentan + CCl_4	0,95	0,36
Hexan (69°)	0,86	0,15
Hexan + CCl_4	0,94	0,32
Pentan + Hexan (1 :1)	0,88	0,18
Pentan – Hexan + CCl_4 (1 :1 :2)	0,97	0,37
Heptan (98°, 3)	0,92	0,15
Heptan + CCl_4	0,93	0,66
Hexan + Heptan (1 : 1)	0,92	0,19
Hexan – Heptan + CCl_4(1 :1 :2)	0,98	0,37
Ligroină (90–120°)	0,90	0,26
Ligroină + CCl_4	0,94	0,34
Petrosin (150–200°)	0,90	0,31
Petrosin + CCl_4	0,93	0,34
P.H. 150–155°	0,87	0,33
P.H. 150–155° + CCl_4	0,90	0,37
P.H. 156–160°	0,92	0,35
P.H. 156–160° + CCl_4	0,92	0,33
P.H. 163–166°	0,92	0,30
P.H. 163–166° + CCl_4	0,92	0,34
P.H. 166–170°	0,91	0,33
P.H. 166–170° + CCl_4	0,98	0,40
P.H. 170–171°	0,91	0,20
P.H. 170–171° + CCl_4	0,92	0,35
P.H. 171–175°	0,92	0,29
P.H. 171–175° + CCl_4	0,93	0,39
P.H. 175–180°	0,88	0,30
P.H. 175–180° + CCl_4	0,86	0,37
P.H. 180–184°	0,88	0,28
P.H. 180–184° + CCl_4	0,90	0,38
P.H. 185–190°	0,92	0,27
P.H. 185–190° + CCl_4	0,96	0,43

Legenda: P. H. = hidrocarburi din petrosin.

Evidențierea spoturilor care s-a făcut prin pulverizare cu soluție apoasă 0,05% de rodamină B, cînd apar colorate în roșu-violet (aldrina) și roz deschis (dieldrina), ambele pe un fond roz-trandafiriu.

Pe baza valorilor R_f obținute cu sistemele indicate în tabelul I, am alcătuit diagrama din fig. 1 din care reiese variația acestora în funcție de sistemele utilizate.

Sistemele în compoziția cărora a intrat și tetraclorura de carbon ne-au dat pentru dieldrină totdeauna valori mai mari decît în cele care nu conțineau acest solvent. Această influență este uneori mică pentru aldrină. La utilizarea numai a tetraclorurii de carbon se observă că, deși

dieldrina are $R_f = 0,61$, aldrina migrează cu frontul solventului, fapt constatat pentru aldrină și în cazul folosirii eterului de petrol ca atare sau în asociere cu tetraclorura de carbon.

Dintre sistemele încercate de noi, considerăm că cele mai adecvate ar fi următoarele : fracțiunea 150—155° și 175—180°, ca atare, cît și

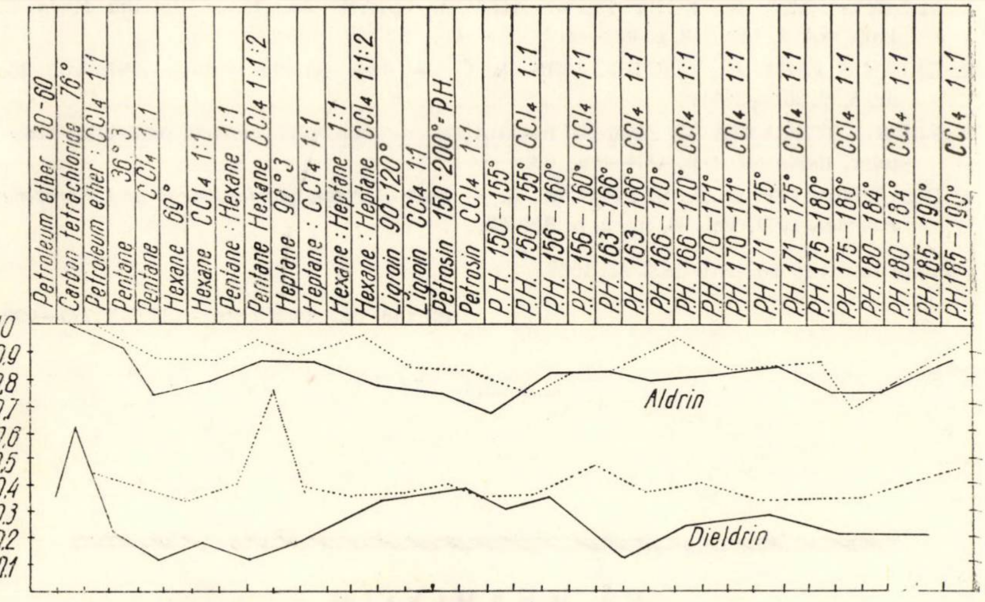


Fig. 1.

—— hidrocarburi din petrol; ..... hidrocarburi + tetraclorură de carbon.

în amestec cu tetraclorura de carbon (1 : 1), unde valorile R_f prezintă variabilități așa cum reiese din tabelul II.

Tabelul II

Sistemul de migrare	Valoarea R_f pentru	
	Aldrină	Dieldrină
P.H. 150—155°	0,87	0,33
P.H. 150—155° + CCl_4 (1 :1)	0,90	0,37
P.H. 175—180°	0,88	0,30
P.H. 175—180° + CCl_4 (1 :1)	0,86	0,37
Petrosin (150—200°)	0,90	0,31
Petrosin + CCl_4 (1 :1)	0,93	0,34

Legenda : P.H. = hidrocarburi din petrosin.

CONCLUZII

Experimentările au arătat că toate fracțiunile de hidrocarburi izolate de noi prin distilare din produsul petrolier românesc „Petrosin“ (150—200°) pot fi folosite ca atare sau în asociere cu tetraclorura de carbon (1 : 1) pentru separarea aldrinei de dieldrină prin cromatografie

în strat subţire. Considerăm că fracţiunea 150—155° şi 175—180° ca atare sau în amestec cu tetraclorura de carbon (1 : 1) dau cele mai bune rezultate. Pentru evidenţierea spoturilor, rodamina B dă deplină satisfacţie.

BIBLIOGRAFIE

1. ILIAKIS EMM. K., KOUTSELINI ANT. S., ILIAKI AL. K. — *Iatrikà Kronicà*, 1965, vol. 5, fasc. 12, p. 909—917.
2. ELIAKIS EMM. C., COUTSELINIS A. C. — *Ann. pharm. franç.*, 1967, vol. 25, nr. 5, p. 361—364.
3. FLORU ŞTEFANIA — Analele Institutului de cercetări pentru protecţia plantelor, 1966, vol. 4, p. 447—450.
4. BRAITHWAITE D. P., SAPIRO M. L. — *East African Agricultural and Forestry Journal*, 1964, vol. 30, nr. 2, p. 81—83.

Articol intrat în redacţie la 3.VII.1968.

Indicele de clasificare : 615.777/.779—099

VĂ REAMINTIM

Abonamentele la revistele medicale pe anul 1969 se fac între 15 septembrie—15 decembrie 1968, prin intermediul filialelor Uniunii societăţilor de ştiinţe medicale.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 11, anul 1968

Cercetări asupra unor noi compuşi potenţial-citostatici

I. N_4-haloacetil-N_1-alchil-benzensulfonamide*

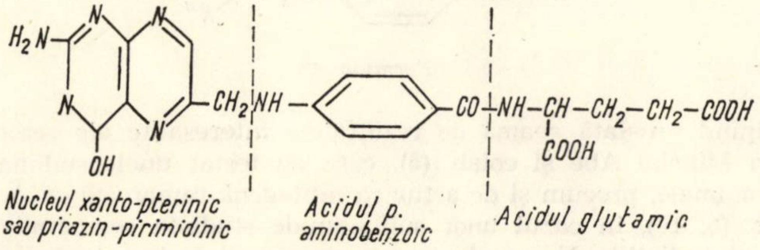
F. GAGIU, ELENA BEBEŞEL

Lucrare efectuată în Laboratorul de sinteze chimice al Institutului oncologic Cluj

Este cunoscut faptul că antimetaboliţii acidului folic blochează importanta acţiune a acidului folic asupra metabolismului acizilor nucleici şi asupra citopoiezei, găsindu-şi aplicaţia în tratamentul leucemiei acute (1) şi cu deosebit succes în cazul corioepitelioamelor (2).

Fiind considerat ca un factor principal de creştere pentru majoritatea microorganismelor, contribuind la sinteza nucleoproteinelor, acidul folic se găseşte totodată într-o cantitate crescută în ţesuturile tumorale, iar carenţa sa produce o scădere a leucocitelor şi eritrocitelor (3).

Din formula acidului folic (formula 1), se remarcă prezenţa acidului p-amino-benzoic necesar sintetizării acidului folic.

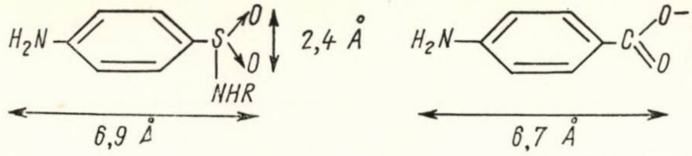


Formula 1.

În acelaşi timp, amintim faptul că acţiunea sulfamidelor este anihilată prin prezenţa acidului PAB şi indirect sulfamidele inhibă formarea

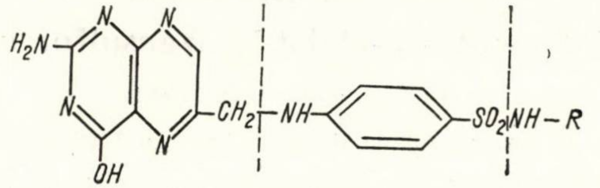
* Comunicare prezentată la U.S.S.M., Filiala Cluj, Secţia de oncologie, în şedinţa din 23.II.1968.

acidului folic, fapt ce se explică prin asemănarea structurală dintre sulfamide şi acidul PAB (formula 2).



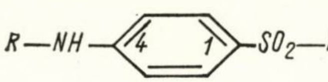
Formula 2

Datorită acestei asemănări structurale, sulfamidele pot înlocui acidul PAB într-o reacţie enzimatică, combinîndu-se cu nucleul xantopterinic, după schema din formula 3, cînd are loc în organism oprirea sintezei în această fază (4).



Formula 3

Am încercat astfel o primă motivare a sintetizării noilor compuşi potenţial citostatici de tip p-haloacetil-amino-benzensulfonamidici, realizaţi cu ocazia prezentei lucrări, în care R = mono-, di-, tricloracetil, monobromacetil şi monoiodacetil, iar R′ = alchil (catene normale sau ramificate), răspunzînd următoarei formule chimice de structură (formula 4).



Formula 4

Ţinînd totodată seamă de rezultatele interesante ale cercetătorilor japonezi Mihoko Abe şi colab. (5), care au testat unele sulfonamide pe tumori animale, precum şi de acţiunea mutagenă remarcată de A. Lazanyi şi colab. (6, 10), în cazul unor sulfonamide studiate comparativ cu colchicina şi radiaţiile X pe plante, apare virtual îndreptăţită sintetizarea noilor compuşi.

În ceea ce priveşte alegerea grupărilor haloacetil, grefate la azotul aminic în poziţia 4, importanţa lor biologică ca potenţial-citostatică a fost remarcată de noi cu ocazia unor lucrări anterioare, privind sinteza şi testarea unor noi compuşi, cu eventuală activitate citostatică, din seria 1,3,4-tiadiazolilor (11—17) şi 2-amino-tiazolului (18—19).

Sintetizarea compuşilor s-a efectuat după următoarea schemă de reacţie :

$$CH_3-CO-NH-C_6H_5 \xrightarrow[-HCl,-H_2SO_4]{+2HO-SO_2Cl} CH_3-CO-NH-C_6H_4-SO_2Cl\text{-----}$$

$$\xrightarrow[-HCl]{+\text{alchilamină}} CH_3-CO-NH-C_6H_4-SO_2NH-R' \xrightarrow[-CH_3-COOH]{+HCl}$$

$$H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-R' \xrightarrow[-HCl]{\text{clorură de haloacetil}} R-NH-C_6H_4-SO_2-NH-R'$$

în care

R = haloacetil.

R' = alchil.

Constituţia chimică a noilor compuşi a fost dovedită pe baza determinărilor cantitative (microdozarea azotului). P.t. nu au fost corectate. Compuşii avînd R', R" = —CH_3, —C_2H_5, deşi citaţi în literatură (20), au fost sintetizaţi de noi în scopul testării.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

a) *Sulfoclorurarea acetanilidei* (21). Lucrînd sub nişă, într-un balon de sulfonare prevăzut cu agitator mecanic, se introduce acidul clorsulfonic (235 ml = 3,5 mol), la care se adaugă sub răcire (12—15°), în porţiuni, 135 g (1 mol) acetanilidă. Se perfectează reacţia la 60°, timp de 4 ore. Masa de reacţie se toarnă pe gheaţă, se filtrează şi se spală cu apă. Se usucă şi se recristalizează din benzen, obţinînd produsul pur cu P.t. 149°.

b) *Condensarea p-acetil-amino-benzensulfoclorurii cu aminele alifatice* (22). Se aduc în reacţie 0,1 mol acetil-amino-benzensulfoclorură, 500 ml apă şi 0,2 mol amină, menţinîndu-se sub agitare 3 ore. Se filtrează, obţinîndu-se produsul brut care trece ca atare la faza următoare.

c) *Dezacetilarea p-acetil-amino-benzensulfonamidelor*. La o soluţie de HCl 20% (în cantitate de 5 ori mai mare faţă de cantitatea de sulfonamidă luată în lucru) adusă la fierbere, se adaugă în porţiuni p-acetil-amino-benzensulfonamida respectivă. Se continuă încălzirea încă 30 de minute. Se răceşte masa de reacţie la temperatura camerei şi se neutralizează cu $NaHCO_3$ 5%, se filtrează şi se usucă, obţinînd aminele respective (produs brut).

d) *Haloacetilarea p-amino-benzensulfonamidelor* (11, 13, 15, 18). La 0,005 mol p-amino-benzensulfonamidă (suspendată sau dizolvată în aproximativ 30 ml benzen) se adaugă 0,005 l mol haloacetil-halogenură. Se fierbe 5 ore, se îndepărtează benzenul, se neutralizează şi se recristalizează din solventul adecvat (tabelul I).

STUDIUL ACTIVITĂŢII CITOSTATICE [1]

O parte din compuşi sînt în curs de testare, urmărindu-se acţiunea antitumorală pe şobolani purtători de carcinosarcom Walker 256, adeno-

[1] Studiul activităţii citostatice se efectuează în colaborare cu dr. H. Zimel (Laboratorul de endocrino-oncologie al Institutului „Dr. C. I. Parhon", Bucureşti), căruia îi aducem pe această cale deosebite mulţumiri.

Tabelul 1

Nr. crt.	Formula chimică	R	R′	Greutatea moleculară	Solvent de recristalizare (%)	P.t. (°C)	Randament % raportat față de p-aminobenzensulfonamidă	N %	
								Calculat	Găsit
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	$C_8H_8Cl_2N_2O_3S$	$Cl_2CH-CO-$	H	283,134	Etanol 30	222	40	9,89	9,77
2	$C_8H_7Cl_3N_2O_3S$	Cl_3C-CO-	H	317,580	,, 10	194–5	48	8,78	9,04
3	$C_8H_9BrN_2O_3S$	$BrCH_2-CO-$	H	293,145	,, 20	142–3	46	9,55	9,77
4	$C_9H_{11}ClN_2O_3S$	$ClCH_2-CO-$	$-CH_3$	262,716	,, 15	131–2	43	10,66	10,87
5	$C_9H_{10}Cl_2N_2O_3S$	$Cl_2CH-CO-$	$-CH_3$	297,160	,, 30	159–60	40	9,42	9,54
6	$C_9H_9Cl_3N_2O_3S$	Cl_3C-CO-	$-CH_3$	331,607	,, 30	164,5–165,5	54	8,41	8,89
7	$C_9H_{11}IN_2O_3S$	ICH_2-CO-	$-CH_3$	307,172	,, 30	159–62	44	7,90	7,97
8	$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$	$ClCH_2-CO-$	$-C_2H_5$	276,742	,, 20	150–1	69	10,12	10,32
9	$C_{10}H_{12}Cl_2N_2O_3S$	$Cl_2CH-CO-$	$-C_2H_5$	311,188	,, 20	152	60	9,00	9,13
10	$C_{10}H_{11}Cl_3N_2O_3S$	Cl_3C-CO-	$-C_2H_5$	345,634	,, 40	160–161,5	50	8,10	8,00
11	$C_{10}H_{13}BrN_2O_3S$	$BrCH_2-CO-$	$-C_2H_5$	321,198	,, 20	198–9	48	8,72	9,04
12	$C_{10}H_{13}IN_2O_3S$	ICH_2-CO-	$-C_2H_5$	368,193	,, 30	161–3	43	7,60	7,74
13	$C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$	$ClCH_2-CO-$	$-(CH_2)_2-CH_3$	290,772	,, 25	145	61	9,63	9,22
14	$C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_3S$	$Cl_2CH-CO-$	$-(CH_2)_2-CH_3$	325,215	,, 30	132–3	66	8,61	8,37
15	$C_{11}H_{13}Cl_3N_2O_3S$	Cl_3C-CO-	$-(CH_2)_2-CH_3$	359,661	,, 40	168–9	41,9	7,78	7,62
16	$C_{11}H_{15}BrN_2O_3S$	$BrCH_2-CO-$	$-(CH_2)-CH_3$	335,226	,, 30	153–4	61	8,35	8,49
17	$C_{11}H_{15}IN_2O_3S$	ICH_2-CO-	$-(CH_2)_2-CH_3$	382,221	,, 20	171,5–172,5	68	7,32	6,81
18	$C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$	$ClCH_2-CO-$	$-CH-(CH_3)_2$	290,77	,, 30	167–168,5	61	9,63	9,61
19	$C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_3S$	$Cl_2CH-CO-$	$-CH-(CH_3)_2$	325,215	,, 30	148–149,5	52	8,61	8,34
20	$C_{11}H_{13}Cl_3N_2O_3S$	Cl_3C-CO-	$-CH-(CH_3)_2$	359,661	,, 30	183–4	43	7,78	7,86
21	$C_{11}H_{15}BrN_2O_3S$	$BrCH_2-CO-$	$-CH-(CH_3)_2$	335,226	,, 30	187–188,5	35	8,35	8,23
22	$C_{11}H_{15}IN_2O_3S$	ICH_2-CO-	$-CH-(CH_3)_2$	382,221	,, 50	203–4	80	7,32	7,36
23	$C_{14}H_{21}ClN_2O_3S$	$ClCH_2-CO-$	$-(CH_2-CH_2-CH_3)_2$	332,851	,, 45	117	75	8,41	8,20
24	$C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_3S$	$Cl_2CH-CO-$	$-(CH_2-CH_2-CH_3)_2$	368,287	,, 50	134–41	87	7,62	7,63
25	$C_{14}H_{19}Cl_3N_2O_3S$	Cl_3C-CO-	$-(CH_2-CH_2-CH_3)_2$	401,742	,, 50	154–55	62	6,97	7,20
26	$C_{14}H_{21}BrN_2O_3S$	$BrCH_2-CO-$	$-(CH_2-CH_2-CH_3)_2$	377,298	,, 40	116	53	7,40	7,53
27	$C_{14}H_{21}IN_2O_3S$	ICH_2-CO-	$-(CH_2-CH_2-CH_3)_2$	424,301	,, 50	115–17	86	6,60	6,49
28	$C_{12}H_{17}ClN_2O_3S$	$ClCH_2-CO-$	$-(CH_2)_3-CH_3$	304,797	,, 35	150–52	56	9,19	9,38
29	$C_{12}H_{16}Cl_2N_2O_3S$	$Cl_2CH-CO-$	$-(CH_2)_3-CH_3$	339,241	,, 50	125	47	8,26	8,40
30	$C_{12}H_{15}Cl_3N_2O_3S$	Cl_3C-CO-	$-(CH_2)_3-CH_3$	373,688	,, 35	162–4	48	7,49	8,00
31	$C_{12}H_{17}BrN_2O_3S$	$BrCH_2-CO-$	$-(CH_2)_3-CH_3$	349,252	,, 35	142–4	48	8,02	8,27
32	$C_{12}H_{17}IN_2O_3S$	ICH_2-CO-	$-(CH_2)_3-CH_3$	396,248	,, 50	165–7	50	7,06	7,37

carcinom mamar şi sarcom 180 Crocker. Rezultatele preliminare sînt încurajatoare.

CONCLUZII

Pornind de la ipoteza că derivaţii p-haloacetil-amino-benzensulfonamidici ar putea acţiona ca antimetaboliţi ai acidului folic, s-au sintetizat 32 de noi compuşi N_4-haloacetil-N_1-alchil-benzensulfonamidici, a căror constituţie chimică a fost determinată prin microdozarea azotului. Sinteza s-a efectuat pornind de la acetanilidă, trecînd prin fazele : p-acetil-amino-benzensulfoclorură, p-acetil-amino-benzensulfonamidă, p-amino-benzensulfonamidă, p-haloacetil-amino-benzensulfonamidă.

Acţiunea antitumorală este urmărită pe şobolani purtători de carcinosarcom Walker 256, adenocarcinom mamar şi sarcom 180 (Crocker), rezultatele preliminare fiind încurajatoare.

BIBLIOGRAFIE

1. GOODMAN L. S., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, ediţia a 2-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1960, p. 1 186.
2. LARIONOV L. F. — Chimioterapia tumorilor maligne, Ed. medicală, Bucureşti, 1963, p. 201.
3. COSTĂCHEL O. şi colab. — Oncologie generală, Ed. medicală, Bucureşti, 1960, p. 445.
4. GROSZKOWSKI ST. — Chimia farmaceutică organică, Ed. I.M.F., Bucureşti, 1958, p. 544.
5. ABE MIHOKO şi colab. — *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1960, nr. 10, p. 1 309.
6. LAZANYI A. — *Comunicările Acad. R.P.R.*, 1962, nr. 12, p. 3.
7. LAZANYI A. şi colab. — *Stud. Cercet. Biol.*, 1961, nr. 12, p. 2.
8. LAZANYI A. şi colab. — *Stud. Cercet. Biol.*, 1963, nr. 13, p. 1.
9. LAZANYI A. — *Int. J. Radiat. Biol.*, 1965, vol. 10, nr. 4.
10. LAZANYI A. — *Naturwissenschaften*, 1965, nr. 3, p. 60.
11. GAGIU F., DAICOVICIU C., BINDER U. — Sciential Pharmaceuticae — I Procedings of the 25th Congress of Pharmaceutical Sciences, Praga, 24—27 august, 1965, Ed. Butterworths, Londra ; Czechoslovak Medical Press, Praga, 1966, p. 151.
12. GAGIU E., MAVRODIN AL. — *Pharmazie*, 1967, nr. 8, p. 434.
13. GAGIU F. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 11, p. 675.
14. GAGIU F., TODORUŢIU C., DAICOVICIU C., MULEA R., BINDER U. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1967, nr. 17, p. 1 551.
15. GAGIU F., MAVRODIN AL. — *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1967, nr. 3, p. 1 010.
16. DRĂGHICI C. şi colab. — A V-a Sesiune de comunicări ştiinţifice a I.C.C.F. Bucureşti, 1967, p. 154 (volumul de rezumate).
17. GAGIU F., SUCIU T., HENEGARU O., ONIŞOR M. — Nationale wissenschaftliche pharmazeutische Konferenz, Sofia, 1966, p. 56 (Zusammenfassungen der Vorträge).
18. GAGIU F., MAVRODIN AL. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 1, p. 21.
19. GAGIU F., CSAVASSY GH., BEBEŞEL E. — VIIIth Congress of the Polish Pharmaceutical Society, Lublin, 1967, p. 53 (Abstracts of Communication).
20. TAKAGI SEISHI — *C. A.*, 1961, vol. 55, p. 586.
21. * * * — Organicum — Veb Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1967, p. 294.
22. MANGINI A. — *Atti Acad. Italia Red. Classe Sci. Fis. Mat. Nat.*, 1940, vol. 7, nr. 1, p. 452—458 ; *C. A.*, 1940, vol. 34, p. 7 286.

Articol intrat în redacţie la 1.III.1968.

Indicele de clasificare : 615.739.B—017.71.7

RÉSUMÉ

F. Gagiu, Elena Bebeşel — RECHERCHES SUR DE NOUVEAUX COMPOSANTS POTENTIELLEMENT-CYTOSTATIQUES. I. N_4-HALOACÉTHYLE-N_1-ALKYLE-BENZÈNE-SULFONAMIDES

Les autours ont synthétisé 32 produits nouveaux, non cités jusqu'à présent dans la littérature - dérivés N_4-haloacethyle-N_1alkyle-benzène-sulfonamides, qui sont considérés comme des antimétabolites de l'acide folique.

Les tests préliminaires sur des tumeurs Walker 256, adénocarcinomes mammaires et sarcomes 180 (Crocker) démontrent qu'une partie des nouveaux produits sont intéressants et encourageants au point de vue de leur activité cytostatique.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 11, anul 1968

Studiul *in vitro* al variaţiilor activităţii pirofosfatazei hepatice şi cerebrale, sub acţiunea amitalului sodic, în funcţie de concentraţie

MATILDA ROSETTI, TEODORA TOHĂNEANU, MARIA ŞEICARU, ŞT. TĂMĂŞDAN, I. FERARU *

Lucrare efectuată în Laboratorul de biochimie al Facultăţii de farmacie

Cercetări anterioare (1) au arătat că administrarea parenterală de amital sodic în concentraţii variate determină o scădere promptă şi prelungită a activităţii pirofosfatazei din ficatul şi creierul de şobolan alb.

Comportarea pirofosfatazei anorganice sub acţiunea diferitelor substanţe medicamentoase prezintă interes, deoarece această enzimă este implicată în toate procesele de activare prin ATP, care au loc cu eliberare de pirofosfat, astfel de reacţii constituind treapta iniţială în procese metabolice de importanţă esenţială în viaţa celulei şi a organismului : biosinteza proteinelor, degradarea şi sinteza acizilor graşi, biosinteza acizilor nucleici etc.

În consecinţă, o interferare a activităţii normale a acestei enzime este de natură a perturba desfăşurarea adecvată a proceselor indicate, acesta fiind un mecanism în plus prin care substanţele medicamentoase ar putea influenţa metabolismul celular.

Întrucît experienţele *in vivo* efectuate anterior au arătat că activitatea pirofosfatazei anorganice este diminuată de administrarea anumitor substanţe cu acţiune pe sistemul nervos central, cum sînt imipramina (2), amitalul (1), ne-am propus a cerceta *in vitro* acţiunea amitalului sodic asupra acestei enzime.

Am considerat că în acest mod se pot aduce unele precizări cu privire la mecanismul influenţelor exercitate de amitalul sodic în celula hepatică sau cerebrală, în sensul de a stabili dacă este vorba de o acţiune ce se exercită la nivel celular sau de o acţiune controlată la niveluri superioare cum ar fi cel umoral sau nervos.

---

* Colaborarea tehnică : Maria Constantinidi.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIALE ŞI METODE

Experienţele au fost efectuate pe homogenate făcute în soluţie clorurosodică izotonică din ficatul şi creierul de şobolan alb Wistar, homogenate conţinînd 1 g ţesut la 10 ml homogenat. Volume convenabile (0,1 ml în cazul homogenatelor de ficat şi 0,2 ml în cazul homogenatelor de creier) au fost puse în contact cu volume egale de soluţii de amital sodic în soluţie clorurosodică izotonică de concentraţiile : 0,015 ; 0,15 ; 1,5 ; 15 ; 150 şi 1 500 mg%.

Contactul cu soluţiile de amital a fost menţinut la 37° sub agitare, timp de 2 ore. În aceste homogenate tratate cu amital sodic de diverse concentraţii, precum şi în homogenate martor, supuse aceloraşi operaţii, dar în absenţa amitalului, s-a efectuat determinarea activităţii pirofosfatazei hepatice şi a pirofosfatazei cerebrale.

Determinarea activităţii pirofosfatazei hepatice. Activitatea pirofosfatazei hepatice a fost determinată după metoda G. Rafter (3), în tampon de acid acetic-acetat 0,2 M cu pH = 5,3 ; ca substrat s-a utilizat pirofosfatul de sodiu în concentraţie de 1 . 10^{-2}M. Timpul de incubare a fost de 15 minute, iar temperatura de 37°.

Fosfatul eliberat în urma acţiunii enzimei a fost dozat fotocolorimetric prin metoda Fiske-Subarow, utilizîndu-se un fotometru O F H — 1 tip I.O.R.

Determinarea activităţii pirofosfatazei hepatice a fost efectuată şi în prezenţa ionilor de magneziu în concentraţie de 0,1 M, întrucît datele din literatură arată că aceşti ioni care fac parte din structura centrului activ al enzimei exercită o influenţă stimulatoare asupra activităţii ei (4).

Determinarea activităţii pirofosfatazei cerebrale. Activitatea pirofosfatazei cerebrale a fost determinată după metoda G. Rafter, pentru ţesut cerebral (3). S-a utilizat ca mediu de incubare tampon TRIS, cu pH=7,8 în prezenţă de EDTA, cisteină, Mg^{++}, substratul fiind constituit tot de pirofosfatul de sodiu. Timpul de incubare a fost de 15 minute, iar temperatura de 37°.

Fosfatul eliberat în urma hidrolizei a fost dozat fotocolorimetric tot prin metoda Fiske-Subarow, utilizîndu-se un fotometru OFH-1 tip I.O.R.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele privind variaţiile activităţii pirofosfatazei hepatice sub acţiunea amitalului sodic în diverse concentraţii sînt prezentate în tabelul I şi graficul din figura 1.

Tabelul I

Variaţiile activităţii pirofosfatazei hepatice sub acţiunea amitalului sodic în funcţie de concentraţie (mg.P/0,01 g ţesut)

Concentraţia soluţiei amital Na	Martori	0,015 mg%	0,15 mg%	1,5 mg%	15 mg%	150 mg%	1 500 mg%
mgP/0,01 g ţesut	0,022	0,022	0,018	0,018	0,014	0,010	0,008

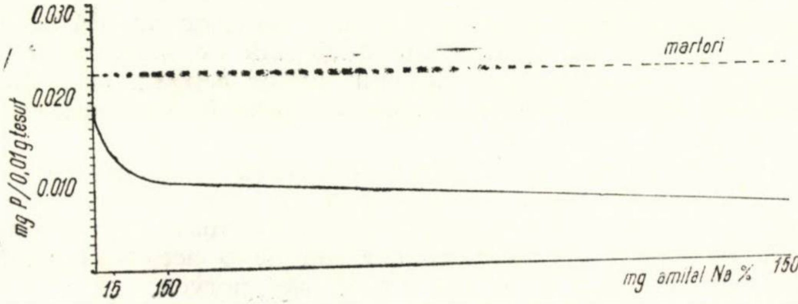


Fig. 1. — Variaţiile activităţii pirofosfatazei hepatice sub acţiunea amitalului sodic, în funcţie de concentraţie.

Rezultatele privind variațiile activității pirofosfatazei hepatice în prezența ionilor de Mg^{++} și sub acțiunea amitalului sodic în diverse concentrații sînt prezentate în tabelul II și graficul din fig. 2.

Tabelul II

Variațiile activității pirofosfatazei hepatice în prezența Mg^{++} sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație (mgP/0,01 g țesut)

Concentrația soluției Amital Na	Martori	0,015 mg%	0,15 mg%	1,5 mg%	15 mg%	150 mg%	1 500 mg%
mgP/0,01 g țesut	0,022	0,022	0,022	0,020	0,020	0,012	0,006

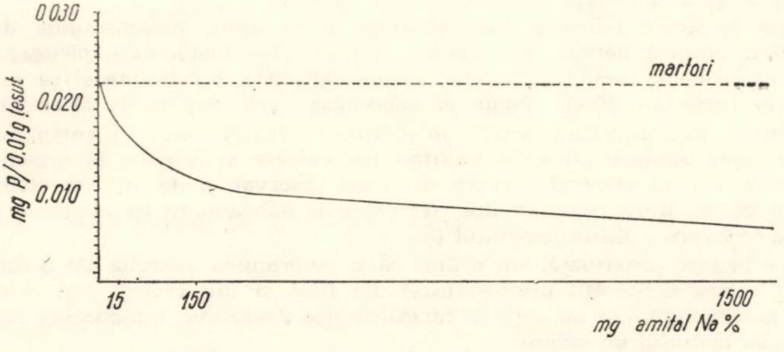


Fig. 2. — Variațiile activității pirofosfatazei hepatice în prezența Mg^{++} sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație.

Rezultatele privind variațiile activității pirofosfatazei cerebrale, sub acțiunea amitalului sodic în diverse concentrații, sînt prezentate în tabelul III și graficul din fig. 3.

Tabelul III

Variațiile activității pirofosfatazei cerebrale sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație (mgP/0,01 g țesut)

Concentrația soluției Amital Na	Martori	0,015 mg%	0,15 mg%	1,5 mg%	15 mg%	150 mg%	1 500 mg%
mgP/0,01 g țesut	**0,049**	**0,045**	**0,045**	**0,042**	**0,036**	**0,029**	**0,011**

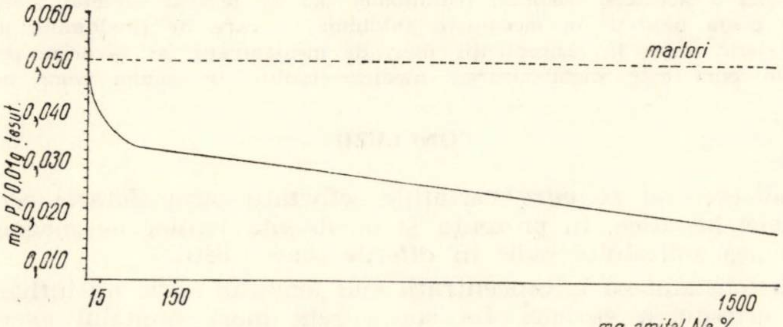


Fig. 3. — Variațiile activității pirofosfatazei cerebrale sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație.

În toate cele trei serii de experiențe, variațiile activității pirofosfatazei sub acțiunea amitalului sodic au sensibil aceeași alură. În prezența concentrațiilor mici de amital sodic, cuprinse între 0,015 și 1,5 mg%, activitatea enzimei rămîne practic neinfluențată, atît în homogenatele de țesut hepatic, cît și în cele de țesut cerebral.

La concentrațiile mai mari, cuprinse între 15 și 1 500 mg%, apare o netă scădere a activității enzimei, care la concentrația maximă de amital 1 500 mg% coboară la valori de cca. 25% din valoarea obținută în absența amitalului.

Prezența ionilor de Mg^{++} în concentrația utilizată de noi nu pare să modifice considerabil activitatea enzimei nici în absența, nici în prezența amitalului sodic.

Din rezultatele obținute reiese că *in vitro* ca și *in vivo* amitalul sodic determină o scădere a activității pirofosfatazei anorganice.

Faptul că acest fenomen este observat și în afara organismului, deci în afara oricărui control nervos sau umoral al proceselor metabolice, pledează pentru ideea că influența amitalului sodic asupra activității pirofosfatazei se exercită, cel puțin în parte, la nivel celular și subcelular, fără implicarea altor niveluri.

Faptul că concentrațiile active *in vitro* sînt foarte mari în comparație cu cele *in vivo* s-ar putea explica, fie printr-o concentrare a drogului în organism, la nivelul ficatului și al creierului, lucru de altfel observat și de alți cercetători, fie prin faptul că, în afara organismului, formațiunile subcelulare își modifică parțial capacitatea de fixare a medicamentului (5).

Într-o lucrare anterioară, am arătat că și imipramina exercită tot o influență inhibitorie asupra activității pirofosfatazei din ficat și din creier, deși cele două substanțe medicamentoase au acțiuni farmacologice deosebite, imipramina fiind un psihotonic, iar amitalul un sedativ.

De asemenea este remarcabil faptul că amitalul sodic, inhibitor al respirației celulare și, în consecință, al fosforilării oxidative, întrerupe lanțul respirator între NAD^+ și FAD, determinînd, astfel, o acumulare de NADH (6). Or, cercetările altor autori au arătat că NADH și în general reducătorii (cisteina, glutationul, NADH) exercită o acțiune stimulatoare sau cel puțin protectoare asupra pirofosfatazei (7). Astfel încît scăderile de activitate ale acestei enzime observate de noi atît *in vivo* cît și *in vitro*, ar putea părea paradoxale.

Fenomenele observate devin însă mai ușor de înțeles dacă se ține seama de faptul că și imipramina și amitalul sodic sînt substanțe care în celulă se leagă de fracțiunea cromozomială (8) la nivelul căreia se plasează și își exercită activitatea și pirofosfataza anorganică (9). Or, acumularea acestor substanțe în cantități considerabile în fracțiunea cromozomială poate antrena o obstaculare sterică a proceselor microzomiale normale, printre care și hidroliza pirofosfatului.

Răspunsul nediferențiat, constînd în scăderea activității pirofosfatazei în prezența medicamentelor cu metabolizare cromozomială, independent de acțiunea farmacologică a acestora (sedativ, psihotonic) sau de țesutul cercetat (creier sau ficat), ar pleda pentru un mecanism inhibitor în care ar predomina aspectul mecanic, steric, care, la concentrații mari de medicament, ar favoriza procesele accidentale, cum este metabolizarea medicamentului, în dauna celor normale.

CONCLUZII

S-au cercetat *in vitro* variațiile activității pirofosfatazei cerebrale și ale celei hepatice, în prezența și în absența ionilor de magneziu și sub acțiunea amitalului sodic în diferite concentrații.

S-a constatat că la concentrații mici amitalul sodic nu influențează sensibil activitatea enzimei. La concentrații mari, amitalul exercită o influență inhibitorie, care crește proporțional cu concentrația soluției de amital.

În lucrare se discută mecanismul posibil al acestor variații.

BIBLIOGRAFIE

1. ROSETTI, M., TOHĂNEANU T., FERARU I. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, vol. 15, nr. 10, p. 609—614.
2. ROSETTI M., FERARU I. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, vol. 15, nr. 10, p. 167—174.
3. RAFTER G. W. — *J. Biol. Chem.* 1960, vol. 235, p. 2 475.
4. LAMBREMONT E., SCHRADER R. M. — *J. Insect. Physiol.*, 1964, vol. 10, nr. 1, p. 35—52.
5. GILLETTE J. R. — Drugs and Enzymes, ed. a II-a, Ed. G. Thieme, Berlin, 1963, p. 9.
6. SLATER E. C. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1966, vol. 48, nr. 2, p. 1 151—1 167.
7. EUSTACHIO A. J., KNIGHT E., HARDY R. W. — *J. Bacteriol.*, 1965, vol. 90, p. 283.
8. GILLETTE J. R. — Drugs and Enzymes, ed. a II-a, Ed. G. Thieme, Berlin, 1963, p. 17.
9. STETTEN M. R., TAFT H. — *J. biol. Chem.*, 1964, vol. 239, p. 4 041.

Articol intrat în redacție la 25.VI.1968.

Indicele de clasificare : 615.732.11:616—008.831—092.9

RÉSUMÉ

Matilda Rosetti, Teodora Tohăneanu, Maria Şeicaru, Şt. Tămăşdan, I. Feraru — ETUDE IN VITRO DES VARIATIONS DANS L'ACTIVITÉ DE LA PYROPHOSPHATASE HÉPATIQUE ET CÉRÉBRALE, SOUS L'ACTION DE L'AMYTAL SODIQUE, EN FONCTION DE LA CONCENTRATION

On a étudié *in vitro* les variations dans l'activité de la pyrophosphatase cérébrale et hépatique. L'étude a été effectuée en présence et en l'absence des ions de magnésium, et sous l'action de l'amytal sodique à des concentrations comprises entre 0,015 et 1500 mg%. A des concentrations inférieures à 15 mg% l'amytal sodique n'influence pas sensiblement l'activité de l'enzyme. A des concentrations supérieures à 15 mg%, l'amytal exerce une influence inhibitrice qui augmente proportionnellement à la concentration de la solution d'amytal. On discute dans le travail le mécanisme possible de ces variations.

ZUSAMMENFASSUNG

Matilda Rosetti, Teodora Tohăneanu, Maria Şeicaru, Şt. Tămăşdan, I. Feraru — *IN VITRO*-UNTERSUCHUNG DER SCHWANKUNGEN IN DER LEBER- UND GEHIRN-PYROPHOSPHATASEAKTIVITÄT UNTER AMITALNATRIUMWIRKUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KONZENTRATION

Verff. untersuchten *in vitro* die Schwankungen der Gehirn- und Leber-Pyrophosphataseaktivität. Die Untersuchungen wurden bei Vorhandensein und Nichtvorhandensein der Magnesiumionen und unter Einwirkung von Amitalnatrium in Konzentrationen zwischen 0,015 und 1 500 mg% vorgenommen. Bei Konzentrationen unter 15 mg% beeinflusst Amitalnatrium die Enzymaktivität nicht wesentlich. In Konzentrationen über 15 mg% übt Amital eine Hemmwirkung aus, die mit der Konzentration der Amitallösung zunimmt. In der Arbeit wird der mögliche Mechanismus dieser Schwankungen erörtert.

SUMMARY

Matilda Rosetti, Teodora Tohăneanu, Maria Şeicaru, Şt. Tămăşdan, I. Feraru — THE IN VITRO STUDY OF VARIATIONS IN THE ACTIVITY OF LIVER AND CEREBRAL PYROPHOSPHATASE. UNDER THE ACTION OF SODIUM AMYTAL, IN TERMS OF CONCENTRATION

In vitro investigations were carried out on the variations of liver and brain pyrophosphatase activity in the present and absence of magnesium ions and under the action of sodic amytal in concentrations of 0.015 to 1,500 mg%.

In concentrations smaller than 15 mg% sodic amytal does not significantly influence the activity of the enzyme. In concentrations greater than 15 mg% amytal exercises en inhibitory influence, that increases proportionally with the concentration of the amytal solution. The possible mechanism of these variations is discussed.

РЕЗЮМЕ

Матильда Росетти, Теодора Тохэняну, Мария Шейкару, Ш. Тамашдан, И. Ферару — — ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАЦИЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНОЙ И МОЗГОВОЙ ПИРОФОСФАТАЗЫ *ИН ВИТРО* ПРИ ДЕЙСТВИИ АМИТАЛА НАТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО КОНЦЕНТРАЦИИ

Авторы исследовали *ин витро* вариации активности мозговой и печеночной пирофосфатазы. Исследования производились в присутствии и отсутствии ионов магния и при действии амитал натрия в концентрациях от 0,015 до 1500 мг%. При концентрациях меньших, чем 15 мг%, амитал натрия не оказывает выраженного влияния на активность энзима. При концентрациях больших, чем 15 мг% амитал оказывает тормозящее действие, которое повышается пропорционально концентрации раствора амитала. Обсуждается возможный механизм этих вариаций.

FARMACIA
vol. XVI, nr 11, anul 1968

Cercetări asupra determinării activităţii microbiologice a antibioticelor din amestecuri

ŞTEFANIA BALLIU, SILVIA BOTEANU

Lucrare efectuată în Institutul pentru Controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

La examinarea acţiunii substanţelor antimicrobiene, administrarea lor în combinaţie devine de multe ori necesară, datorită, pe de o parte, lărgirii, în acest mod, a spectrului antimicrobian în absenţa unui diagnostic precis al agentului patogen în tratamentul infecţiilor mixte, iar pe de altă parte datorită micşorării probabilităţii dezvoltării unei rezistenţe a microorganismelor.

În decursul anilor, au fost preparate combinaţii variate, uneori amestecuri, alteori compuşi. Printre amestecuri, combinaţia de streptomicină sau izoniazid cu acidul paraaminosalicilic este cel mai des folosită în tratamentul tuberculozei. Alte combinaţii includ amestecul de substanţe antifungice, cum sînt fungicidina, candicidina sau acidul undecilanic şi antibiotice cu spectru larg cum sînt tetraciclinele, în scopul micşorării dezvoltării fungice în timpul terapiei, sau se folosesc combinaţii variate de antibiotice [tetraciclina + nistatin (misteclin) sau tetraciclina + triacetiloleandomicina (sigmamicina), neomicina + bacitracina (nebacetin)] etc.

Contrar celor ce se pot presupune, efectul combinaţiilor a două substanţe faţă de o singură specie de microorganism sensibil la amîndouă nu este cu necesitate un efect aditiv. Fenomenul acesta a fost studiat de un număr mare de cercetători, în special de Jawetz şi colab. şi de Klein şi colab.

Klein a sumarizat natura efectului produs de combinaţiile de produse, atît *in vivo*, cît şi *in vitro*, definind efectele de sinergie, adiţie, antagonism, interferenţă.

Jawetz a generalizat interrelaţia dintre antibiotice, plasîndu-le în 2 grupe : prima grupă este constituită din penicilină, streptomicină, bacitracină şi neomicină, iar a doua din aureomicină, cloramfenicol şi tetraciclină. El a găsit că membrii primului grup sînt deseori sinergici cu fiecare membru al grupului, dar niciodată antagonişti, în timp ce perechile grupului al doilea au numai un efect aditiv. Efectul combinării substanţelor antimicrobiene a diferitelor grupuri este variabil şi depinde de sensibilitatea microorganismelor.

Folosirea asocierilor duble sau triple de antibiotice a ridicat, în același timp, și problema separării antibioticelor din amestecuri, în vederea determinării selective a activității lor. Pentru aceste antibiotice din amestecuri, metodele microbiologice sînt considerate cele mai convenabile și sigure și ele se bazează, fie pe folosirea unui microorganism test foarte sensibil la unul din antibiotice și insensibil la altele, care sînt prezente în amestec, fie pe folosirea unor enzime sau inactivatori chimici, care au rolul de a elimina acțiunea unuia din antibiotice (penicilinaza, semicarbazida). Alte metode folosesc diferența de solubilitate a antibioticelor în diferiți solvenți sau, dacă acțiunea antibioticelor din amestecuri interferă și nu poate fi folosită nici una din metodele arătate mai înainte, activitatea se poate cerceta adăugînd, cînd se prepară curba-etalon a antibioticului a cărui activitate se determină, cantități anumite din antibioticul care interferă.

Deoarece una din cele mai vechi combinații de antibiotice folosite în terapeutică este misteclinul, cercetările noastre asupra metodei de dozare selectivă a antibioticelor din amestec au început cu acest produs.

Misteclinul este o combinație dintre un antibiotic antifungic, nistatinul și un antibiotic antimicrobian cu spectru larg de acțiune : tetraciclina. El conține cantități egale din cele două antibiotice : 100 000 sau 250 000 U.I. și este folosit datorită eficacității celor două substanțe. Tetraciclina este activă asupra microorganismelor gram-pozitive și gram-negative, rickettsii și anumite virusuri, iar nistatinul previne dezvoltarea micozelor cu Candida, care sînt observate în urma tratamentului prelungit cu doze mari de antibiotic.

Această combinație este folosită în pneumonii, endocardite septice subacute, dizenterii bacteriene și amebicide etc., avînd o bună toleranță și o toxicitate scăzută.

Cercetările noastre asupra metodei de dozare s-au bazat pe separarea antibioticelor prin solubilitatea lor diferită și pe folosirea microorganismelor sensibile specifice fiecărui antibiotic. Clorhidratul de tetraciclină se dizolvă în apă, solvent în care nistatinul este foarte puțin solubil, acesta avînd o solubilitate bună în dimetilformamidă. În același timp microorganismele sensibile diferă, tetraciclina HCl dozîndu-se cu bune rezultate pe *B. subtilis* 2 589, cultivat pe un mediu sintetic a cărui formulă a fost indicată de noi, iar nistatinul pe o tulpină de *Saccharomyces cerevisiae*, izolată de noi de la Fabrica de bere Bragadiru.

Rezultatele determinărilor sînt redate în tabelul I.

A doua combinație a cărei determinare a activității microbiologice ne-a preocupat a fost produsul denumit sigmamicină. Urmărind mărirea acțiunii tetraciclinei și a oleandomicinei, au fost făcute diverse combinații a celor două antibiotice : produsele : P.A. 765 (oxitetraciclină cu oleandomicină) ; P.A. 775 (tetraciclină cu oleandomicină), dar cea mai bună combinație s-a dovedit a fi combinația dintre tetraciclina hidroclorică 167 mg și triacetil-oleandomicina (TAO) 83/mg, comercializate sub formă de capsule sau alte forme farmaceutice ca : sirop sau flacoane, care deși variază cantitățile amestecului, mențin proporția dintre cele două antibiotice.

Această asociere de tetraciclină HCl, antibiotic cu spectru larg de acțiune și triacetiloleandomicina, un antibiotic cu eficacitate superioară oleandomicinei bază sau fosfat, s-a dovedit a avea un spectru mai larg antimicrobian decît tetraciclina, incluzînd și activitatea oleandomicinei față de unele tulpini rezistente de stafilococi.

Tabelul I

Microorganismul folosit	Probe	Solvent folosit	Media aritmetică ponderală a ∅ (în mm) a zonelor obținute la concentrația de antibiotice de:					
			2 u.i.	Coeficient de variabilitate	1 u.i.	Coeficient de variabilitate	0.5 u.i.	Coeficient de variabilitate
B. subtilis 2 589	Etalon-tetraciclină HCl	Apă	25,75	4,2	23,50	4,7	21,33	4,3
	Misteclin capsule		25,66	4,6	23,50	4,3	21,40	4,2
			100 u.i.		*50 u.i.*		*25 u.i.*	
Saccharomyces cerevisiae	Etalon nistatin	Dimetilformamidă	23,50	2,7	21,25	2,1	18,08	2,4
	Misteclin caps.		23,56	2,5	21,33	2,3	18,25	2,6

Tabelul II

Microorganismul folosit	Probe	Solvent folosit	Media aritmetică ponderală a Ø (în mm) a zonelor obținute la concentrația de antibiotice de:					
			50 u.i.	Coeficient de variabilitate	25 u.i.	Coeficient de variabilitate	12,5 u.i.	Coeficient de variabilitate
B. Cereus var. *Mycoides*	Triacetiloleandomycin	Alcool izopropilic 80 %	26,75	2,8	24,50	2,3	22,17	2,7
	Sigmamicin, capsule	,,	26,80	2,7	24,66	2,5	22,18	2,4
	Sigmamicin injecții	,,	26,76	2,8	24,62	2,2	22,25	2,5
	Sigmamicin sirop	,,	26,92	2,5	24,58	2,3	22,27	2,5
			2 u.i.		*1 u.i.*		*0,5 u.i.*	
B. subtilis 2 589	Tetraciclină HCl-etalon	Apă	25,75	4,1	23,50	4,3	21,33	4,0
	Sigmamicin, capsule		25,80	4,3	23,58	4,0	21,40	4,3
	Sigmamicin, injecții		25,66	4,0	23,47	4,7	21,33	4,0
	Sigmamicin sirop		25,90	4,4	23,66	4,1	23,42	4,5

Ca și în primul caz, separarea celor două antibiotice s-a făcut prin diferența de solubilitate și prin sensibilitatea diferită a microorganismelor față de tetraciclină și oleandomicină. Tetraciclina a fost

dizolvată în apă, iar diluțiile de lucru au fost făcute în soluție fosfat-tampon cu pH = 4,5, dozîndu-se pe o tulpină de Streptococ β-hemolitic sau *B. subtilis* 2 589. Triacetiloleandomicina, insolubilă în apă, a fost dizolvată în alcool izopropilic 80%, dozarea fiind făcută pe *B. cereus* var. mycoides.

Rezultatele determinărilor sînt redate în tabelul II.

Combinația numită nebacetină, compusă din neomicină, antibiotic cu spectru larg de acțiune, activă față de un număr mare de germeni gram-pozitivi și gram-negativi și bacitracină, activă asupra multor bacterii gram-pozitive, dar ineficace împotriva celor mai mulți bacili gram-negativi, a făcut, în continuare, obiectul cercetărilor noastre.

Deoarece și în cazul nebacetinei, ca și în celelalte cazuri anterioare, nu se găsesc nici o enzimă sau substanță care să înlăture activitatea unuia dintre antibioticele din amestec, am aplicat, și în acest caz, aceeași metodă de dozare selectivă.

Bacitracina este solubilă în alcooli superiori ca : metanol, etanol, izopropanol, în timp ce neomicina este foarte greu solubilă în alcooli. În același timp, așa cum am arătat mai înainte, spectrul de acțiune al bacitracinei este diferit de cel al neomicinei, aceasta fiind lipsită de acțiune față de majoritatea bacililor aerobi gram-negativi.

Cele mai bune rezultate pentru dozarea selectivă a celor două antibiotice au fost obținute pentru bacitracină, prin dizolvarea nebacetinei în alcool metilic, centrifugarea și diluarea supernatantului în care se afla dizolvată bacitracina în soluție fosfat tampon pH = 6. Ca microorganism-test s-a folosit *Sarcina lutea*.

Pentru neomicină, sedimentul rămas după centrifugare, în care se află antibioticul insolubil în alcool metilic, a fost dizolvat în soluție fosfat-tampon pH = 8 și dozat de *Proteus vulgaris*, microorganism asupra căruia bacitracina nu are nici o eficacitate.

Rezultatele sînt redate în tabelul III.

O altă combinație folosită în ultima vreme, o dată cu apariția rezistenței la penicilinele naturale și o dată cu sintetizarea noilor tipuri de peniciline semisintetice, rezistente în general la acizi și penicilinază, este amestecul cunoscut sub numele de A.29. Ea conține oxacilină, una din penicilinele semisintetice active asupra stafilococilor coagulazo-pozitivi și penicilinazopozitivi (rezistența la penicilina G) și tetraciclina sub formă de aminocaproicotetraciclină, antibiotic cu spectru foarte larg de acțiune care se întinde asupra germenilor gram-pozitivi, gram-negativi, bruceloză, rickettsioze, infecții cu hemofili, uneori leptospiroze, activ în același timp asupra cocilor gram-negativi (neisserii) rezistenți la peniciline. Combinația folosită conține 94 000 u. tetraciclină bază și 70 000 u. oxacilină.

Pentru oxacilină, dizolvarea s-a făcut în apă distilată, diluțiile ulterioare fiind făcute în soluție fosfat tampon pH 7.

Al doilea criteriu de separare a antibioticelor s-a bazat pe sensibilitatea diferită a microorganismelor față de cele două substanțe. Pentru tetraciclină, dozarea s-a făcut pe *B. subtilis* 2 589, iar pentru oxacilină s-a folosit stafilococul auriu Oxford coagulazopozitiv, germene care are față de tetraciclină o sensibilitate redusă în condițiile respective de lucru.

Rezultatele determinărilor sînt redate în tabelul IV.

Ultimul produs studiat de noi în cadrul acestei probleme a fost acela cunoscut sub numele de A_{30} și care este o combinație a tetraciclinei sub formă de β-hidroxietil-dietilamino-metiltetracicline sau peni-

Tabelul III

Microorganism folosit	Proba	Solvent folosit	Media aritmetică ponderală a Ø (în mm) a zonelor obținute la concentrații de antibiotice de:					
			0,25 U.I.	Coeficient de variabilitate	0,50 U.I.	Coeficient de variabilitate	1 U.I.	Coeficient de variabilitate
Sarcina lutea	Etalon bacitracina	Alcool metilic	20	1,7	22,12	21,6	23,66	1,8
	Nebacetină unguent		19,87	1,9	21,75	1,9	23,5	2,0
	Nebacetină, tablete		20,5	2,1	22,32	2,2	23,75	2,0
	Nebacetină, pulbere		19,5	1,8	21,75	2,2	23,25	1,9
	Nebacetină, p. spray		20	1,6	22,25	1,8	23,5	1,8
			25 U.I.		*50 U.I.*		*100 U.I.*	
Proteus vulgaris	Etalon neomicină	Soluție fosfat tampon pH = 8	19,25	1,6	22	1,6	25	1,8
	Nebacetină, unguent		19	2,0	21,5	2,1	24,25	1,9
	Nebacetină, tablete		19,5	1,9	21,66	1,8	24,5	2,0
	Nebacetină, pulbere		19,12	1,7	21,75	2,2	24,5	1,9
	Nebacetină, p. spray		19,66	1,8	22,5	1,9	25	1,9

Tabelul IV

Microorganism folosit	Proba	Solvent folosit	Media aritmetică ponderală în ∅ (în mm) a zonelor la concentrații de antibiotice de:					
			2 U.I.	Coeficient de variabilitate	1 U.I.	Coeficient de variabilitate	0.5 U.I.	Coeficient de variabilitate
B. subtilis 2 589	Tetraciclină HCl etalon	Acid clorhidric n/10	25,50	2,4	23,33	2,7	21,20	2,3
	A/29 de capsule		25,47	2,5	23,40	2,5	21,25	2,1
			1 U.I.		*0.5 U.I.*		*0,25 U.I.*	
Stafilococ auriu Oxford	Oxacilină etalon		21,40	3,1	19,17	3,4	17,08	3,3
	A/29 de capsule		21,50	3,3	19,25	3,1	17,10	3,4

ciline V (fenoximetilpeniciline). Folosirea lui se face pe scară din ce în ce mai largă, deoarece penicilina V, fiind stabilă în mediu acid, poate fi administrată peroral, ca și tetraciclina cu care se află în combinație.

Separarea celor două antibiotice în metoda de dozare microbiologică s-a bazat pe sensibilitatea diferită a microorganismelor la cele două antibiotice și pe dozarea tetraciclinei după inactivarea penicilinei V.

Produsul sub formă de capsule care conține 55 mg tetraciclină și 35 mg penicilină V a fost dizolvată în apă, penicilina V a fost inactivată cu penicilinază, iar tetraciclina rămasă a fost dozată pe *B. subtilis* 2 589 după diluare în soluție fosfat tampon pH = 4,5. Dozarea penicilinei V s-a făcut după dizolvarea în alcool metilic, diluții ulterioare în soluție fosfat tampon pH = 7 la concentrațiile de 2 u. și 0,5 u., care la dozarea pe stafilococul auriu Oxford nu se însumează cu acțiunea tetraciclinei pe acest microorganism.

Rezultatele sînt redate în tabelul V.

Tabelul V

Microorganism folosit	Proba	Solvent folosit	Media aritmetică ponderală a ∅ (în mm) a zonelor la concentrații de antibiotice de:					
			2 U.I.	Coeficient de variabilitate	1 U.I.	Coeficient de variabilitate	0,5 U.I.	Coeficient de variabilitate
B. subtilis 2 589	Etalon tetraciclină A 30	Apă	25,50	2,4	23,33	2,7	21,20	2,3
			2 U.I.		*1 U.I.*		*0,5 U.I.*	
Stafilococ auriu Oxford	Penicilina V A 30	Alcool metilic	26,40 26,50	2,8 3,1	24,10 24,17	2,5 2,8	22,08 22,10	2,7 2,7

CONCLUZII

În prezentul articol au fost expuse, pe scurt, metodele folosite de noi pentru dozarea selectivă a antibioticelor din amestecurile : misteclin (nistatin : tetraciclină HCl), sigmamicină (tetraciclina HCl + triacetiloleandomicină), nebacetina (bacitracina + neomicina), A 29 tetraciclina bază + oxacilina și A 30 (clortetracicline HCl + fenoximetilpenicilina).

Aceste metode s-au bazat pe diferite procedee de lucru, separînd antibioticele din combinații, fie pe diferențe de solubilitate, fie prin sensibilitatea diferită a microorganismelor, fie — acolo unde era posibil — s-a recurs la inactivarea unuia dintre antibiotice.

Metodele puse la punct de noi pot fi folosite de orice laborator de control microbiologic.

Bibliografia la autori.

Articol intrat în redacție la 30.XII.1966.

Indicele de clasificare : 615.779.93—015.2

FARMACIA
vol. XVI, nr. 11, anul 1968

Suspensii farmaceutice. Nota a III-a

E. SAVOPOL, DESPINA ŞERBĂNESCU, C. ILIESCU, CORNELIA FICA

Lucrare efectuată în Laboratorul de tehnică farmaceutică din Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice

Preocuparea principală în studiul suspensiilor farmaceutice o constituie stabilirea condiţiilor optime de prelucrare a substanţelor insolubile şi stabilirea de criterii de selecţionare a agentului de viscozitate, care să asigure o cît mai durabilă stabilitate fizică produsului finit.

O atenţie deosebită se dă alegerii agentului de viscozitate, literatura recomandînd în special substanţe macromoleculare neionogene (gume, derivaţi solubili de celuloză, alcool polivinilic, polietilenglicoli, polivinilpirolidonă, gelatină, pectine etc.), considerate inerte, atît din punct de vedere chimic, cît şi fiziologic.

Selecţionarea agentului de viscozitate care se pretează cel mai bine la suspendarea unei substanţe insolubile se face experimental, stabilindu-se volumul ocupat de sedimentul suspensiei după o perioadă de timp de la omogenizare (5—20 de minute), comparativ, cu volumul ocupat de sediment într-o probă martor fără agent de viscozitate, după aceeaşi perioadă de timp. În funcţie de volumul ocupat de sedimentul suspensiei se face alegerea agentului de viscozitate, preferîndu-se acel agent în prezenţa căruia sedimentul ocupă cel mai mare volum.

O serie de observaţii efectuate în cursul studiului suspensiilor ne-a atras atenţia asupra unor factori care, influenţînd determinările, pot conduce la concluzii eronate.

În lucrarea de faţă dorim să atragem atenţia asupra unor fenomene care au loc în suspensiile apoase, şi anume creşterea în timp a volumului ocupat de sedimentul suspensiilor apoase, atît în probele care conţin agentul de viscozitate, cît şi probele martor fără agent.

Această creştere a fost urmărită zilnic, timp de 10—15 zile pe suspensii 10:125 şi 10:250 din diferite substanţe, cum sînt subnitratul de bismut, sulfatul de bariu, carbonatul de bismut, oxidul de magneziu şi oxidul de zinc, în apă şi în paralel în soluţie 1% de polivinilpirolidonă, stabilindu-se volumul sedimentului după 20 de minute şi 24 de ore de repaus după omogenizare.

Omogenizarea s-a făcut zilnic prin 20 de răsturnări ale cilindrilor gradaţi care conţineau suspensiile.

Rezultatele sînt înscrise pe diagrame, trasîndu-se curbe care arată creșterea zilnică a volumului sedimentului în cm^3.

În această diagramă sînt înscrise în partea superioară (I) curbele de variație a volumului sedimentelor, determinat după un repaus de

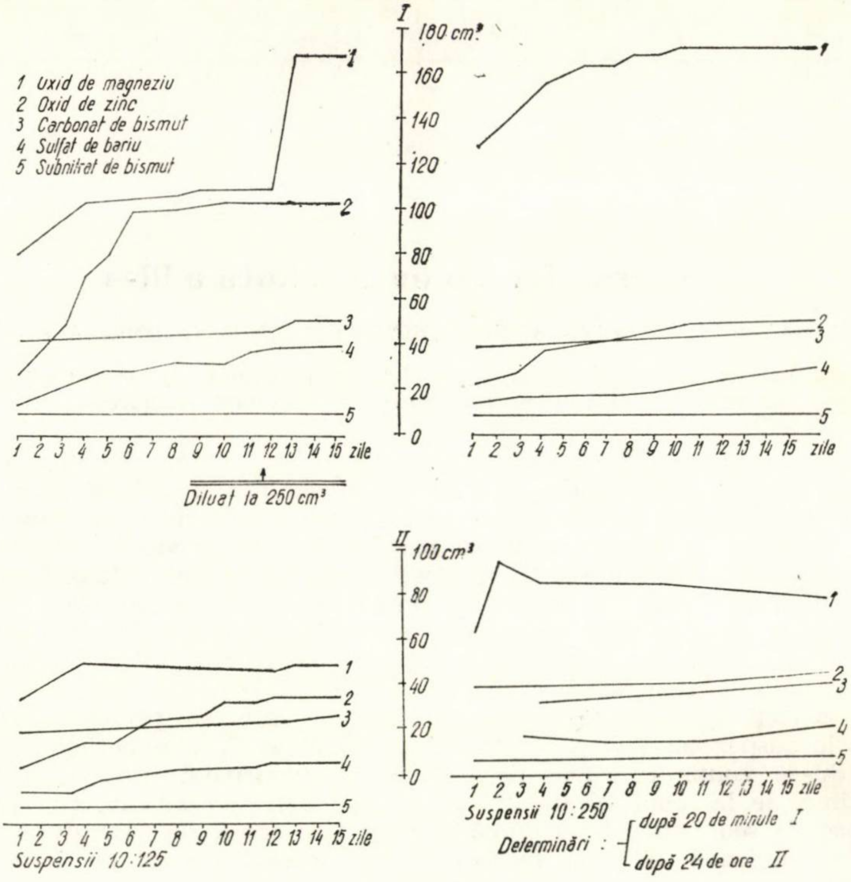


Diagrama I

20 de minute, iar în partea inferioară (II) curbele de variație a volumului sedimentelor, determinat după un repaus de 24 de ore.

În partea stîngă a diagramei sînt trecute curbele variației volumului sedimentelor în suspensiile 10:125, iar în partea dreaptă în suspensiile 10 la 250.

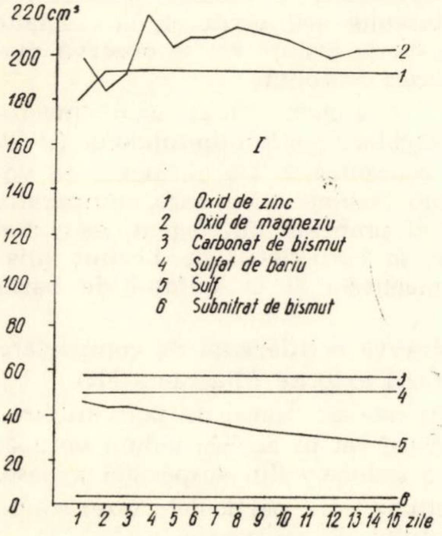
Din studiul acestei diagrame, rezultă o variație a volumului sedimentului de la zi la zi, observîndu-se după 12 zile (reomogenizarea făcîndu-se zilnic) :

— o creștere a volumului sedimentelor la toate substanțele testate, care la subnitratul de bismut și carbonatul de bismut este de 10% cînd determinările s-au efectuat după 24 ore de repaus (II) și de 20% cînd determinările s-au efectuat după 20 de minute de repaus (I). Rezultatele obținute la celelalte substanțe arată creșteri de volum mult mai mari : sulfatul de bariu II = 100% ; I = 280% ; oxidul de magneziu II = 120% ; I = 140% ; oxidul de zinc II = 100% ; I = 370% ;

— un ritm de creştere a volumului sedimentelor mai rapid în primele zile de experimentare, după care ritmul este mai lent sau nu se mai observă nici o creştere ; astfel, la oxidul de magneziu creşterea volumului încetează practic după 4—5 zile, în timp ce la sulfatul de bariu ritmul este mai lent, creşterea încetînd abia după 12 zile ;

— raportul între volumul sedimentelor, determinat după 20 de minute şi cel determinat după 24 de ore, variază de la substanţă la substanţă ;

— volumul sedimentului unei suspensii de 10 g substanţă insolubilă în apă variază dependent de volumul fazei lichide, fie menţinîndu-se nemodificat (carbonat şi subnitrat de bismut), fie scăzînd cu 23% (II), 50% (I) la oxidul de zinc şi cu 30% (II), 33% (I) la sulfatul



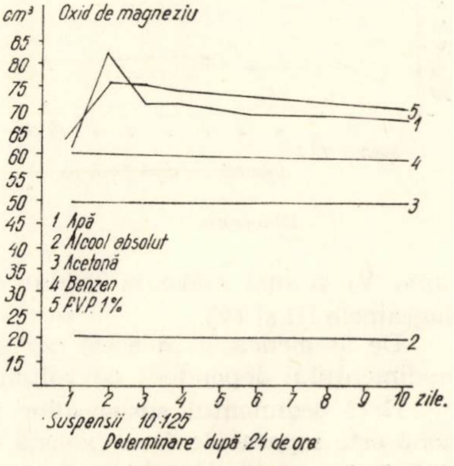


Diagrama III

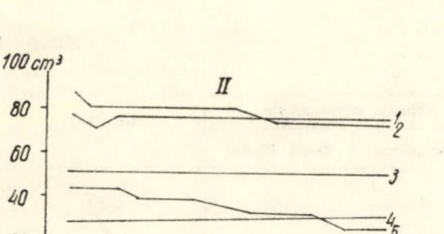


Diagrama II

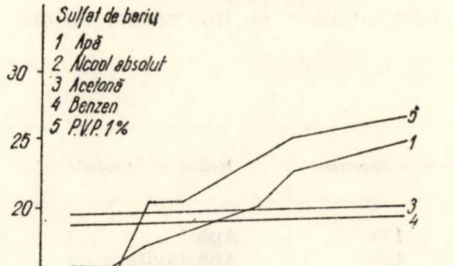


Diagrama IV

de bariu sau crescînd cu 34% (II), 60% (I) la oxidul de magneziu ;

— diluarea unei suspensii duce la variaţii de volum ale sedimentului ; astfel, prin dublarea volumului suspensiei 10% de oxid de magneziu, volumul sedimentului a crescut cu 34% (II), 60% (I).

În continuarea studiului, s-au preparat suspensii 10 : 250 prin agitare 3 ore, într-un agitator orizontal, obținîndu-se sedimente cu un volum maxim care nu mai crește în timp.

Rezultatele obținute sînt prezente în diagrama II.

În această diagramă sînt înscrise, în partea superioară (I), curbele de variație a volumului sedimentelor, determinat după un repaus de 20 de minute, iar în partea inferioară (II) curbele de variație a volumului sedimentelor, determinate după un repaus de 24 de ore.

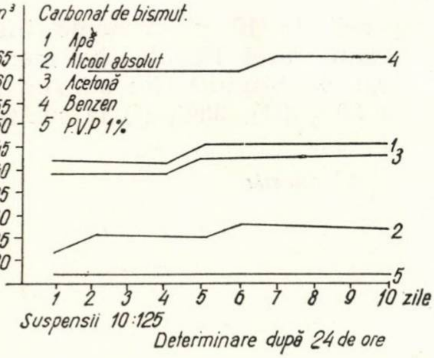


Diagrama V

Din aceste rezultate se observă că, cu excepția sulfului, la care se înregistrează o scădere sensibilă a volumului sedimentului, la celelalte substanțe testate nu se observă modificări de volum.

Adăugarea unui agent macromolecular : polivinilpirolidonă (PVP) în concentrație 1% influențează volumul sedimentelor, care, comparativ cu al probelor fără agent, este mai mic la carbonatul de bismut (diagrama V) și mai mare la oxidul de magneziu și la sulfatul de bariu (diagramele III și IV).

De asemenea și în acest caz se observă o diferență de comportare a sedimentului dependent de volumul fazei externe (diagrama IX).

Dacă sedimentul suspensiilor prelucrate cu adaos de polivinilpirolidonă este separat de faza externă și transferat în același volum de apă, comportarea sa se deosebește de aceea a sedimentului suspensiei apoase.

Acest fenomen sugerează o interacțiune între particulele fazei solide a suspensiilor și macromoleculele agentului de suspensie.

Tabelul I

Volumul suspensiei	Mediul de dispersie	Volumul sedimentului: La preparare	Volumul sedimentului: După 12 zile	Creșteri (%)
125	Apă	25	55	220
125	Apă (agitare mecanica)	30	30	0
250	Apă	23	38	164
125	P.V.P. 1%	15	45	300
250	P.V.P. 1 %	13	27	208

Comparînd rezultatele obținute în experimentările de mai sus în care s-au variat volumul fazei externe, acțiunea mecanică și mediul de dispersie, se observă că în studiul suspensiilor trebuie să se țină seama de creșterea inegală a volumului sedimentului la proba martor (suspensie în apă) și la suspensia studiată (în soluție 1% P.V.P.).

De asemenea se mai observă importanța pe care o prezintă raportul dintre substanța suspendată și volumul fazei lichide a suspensiei.

Agitarea mecanică este recomandabilă numai în cazul acelor substanțe (SO_4Ba), care, în aceste condiții, nu prezintă creștere de volum în timp, nu poate fi aplicată însă la alte substanțe, de exemplu la sulf, unde volumul sedimentului scade în timp.

*

Urmărindu-se aspectul microscopic al suspensiilor de sulfat de bariu, se constată că la preparare particulele sînt izolate, ceea ce cores-

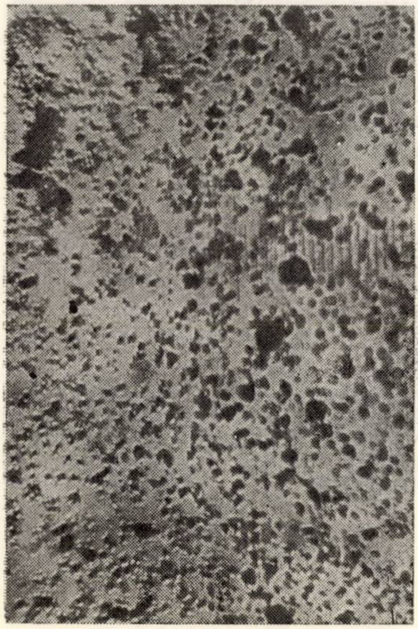


Fig. 1.

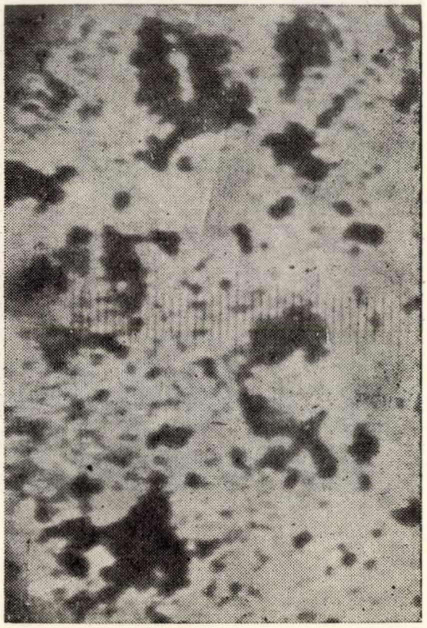


Fig. 2.

punde la cel mai mic volum ocupat de sediment (fig. 1), iar în timp particulele se aglomerează formînd agregate de 10—25 de ori mai mari, ceea ce corespunde la cel mai mare volum al sedimentului (fig. 2).

Același fenomen se observă și în cazul suspensiilor cu oxid de zinc (fig. 3 la preparare, fig. 4 după 22 de zile), la care, la un volum mic al sedimentului corespund particulele izolate (fig. 3), iar în timp, cu creșterea sedimentului, particulele se aglomerează, formînd agregate de 6—10 ori mai mari.

Aceste observații conduc la concluzia că încă de la preparare începe formarea de aglomerări de particule, care are loc în proporție mai mare în suspensiile mai concentrate, ceea ce explică diferența de volum a sedimentelor și, în același timp, creșterea inegală a acestora în timp.

Curbele trasate în diagramele prezentate arată pentru fiecare substanță o tendință mai mare sau mai mică de a forma agregate.

La formarea agregatelor intervine relativa solubilitate în apă a substanțelor suspendate, respectiv fenomenul de creștere a cristalelor.

Dacă substanţele suspendate sînt insolubile în apă, formarea agregatelor nu are loc, volumul sedimentului rămînînd nemodificat în timp.

Experimentări efectuate cu suspensii de oxid de zinc şi oxid de magneziu în solvenţi organici anhidri (alcool absolut, acetonă, benzen) demonstrează că formarea agregatelor nu are loc, indiferent de polari-

Fig. 3

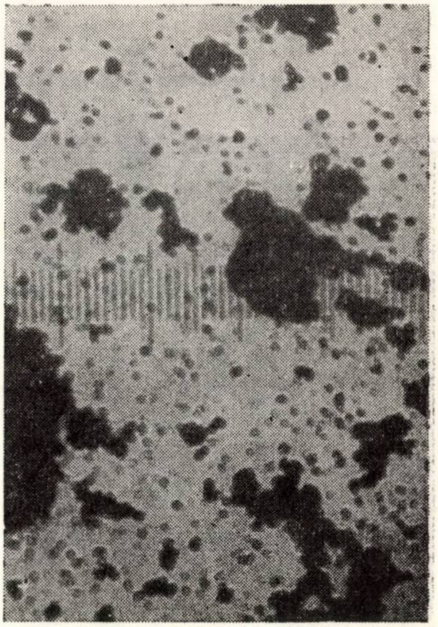


Fig. 4

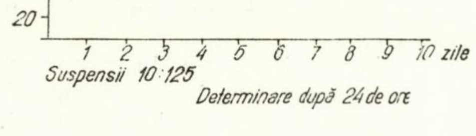


Diagrama VI

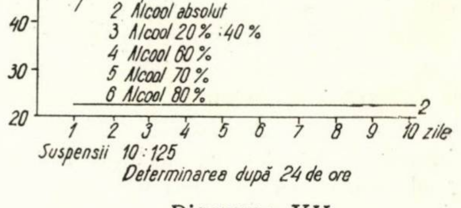


Diagrama VII

tatea solventului, iar volumul sedimentului se menţine staţionar (compară diagrama III cu diagrama VI).

Dacă însă solventul conţine proporţii crescute de apă (de exemplu alcool de diferite concentraţii), volumul ocupat de sediment este mai

mare chiar la preparare, iar comportarea sa se apropie de aceea în apă, pe măsură ce concentrația alcoolică scade (diagrama VII și VIII).

Observațiile efectuate asupra suspensiilor de sulfat de bariu în soluție de polivinilpirolidonă 1% arată că adaosul de polivinilpirolidonă conduce de la preparare la o fină dispersare a particulelor, ceea ce corespunde la un volum mic al sedimentului, totuși, în timp, formarea agregatelor are loc dar nu în același ritm ca în apă.

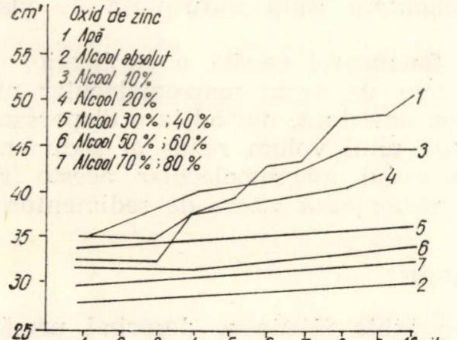


Diagrama VIII

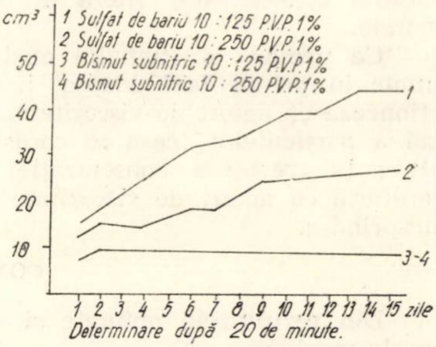


Diagrama IX

Acest fapt este demonstrat microscopic în fig. 5 (la preparare) și fig. 6 (după 16 zile de la preparare).

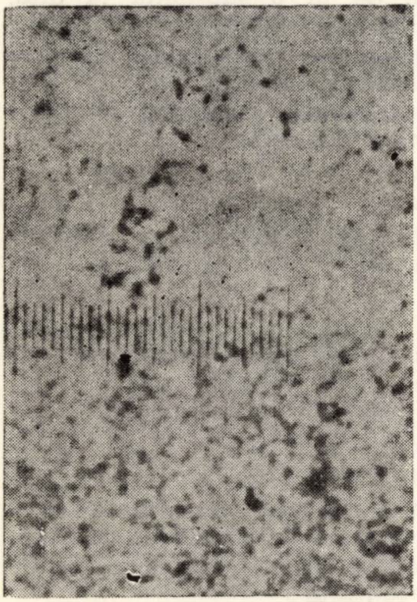


Fig. 5.

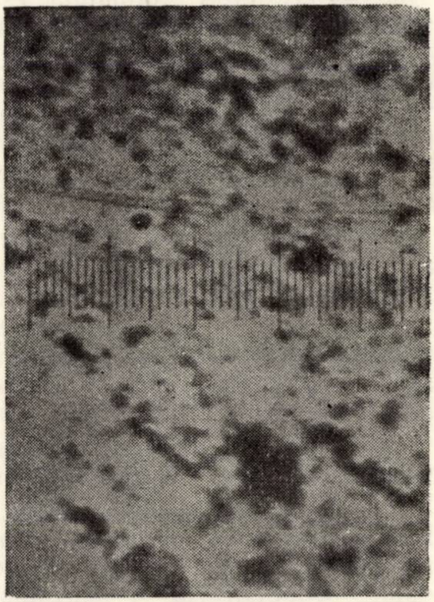


Fig. 6.

Pe baza prezentului studiu, se poate stabili agentul de viscozitate cel mai potrivit suspendării unei substanțe, prin urmărirea în timp a volumului sedimentului. O creștere rapidă demonstrează ineficacitatea acestuia față de tendința de aglomerare a substanței.

Pe de altă parte, dacă se prepară suspensii cu cantități crescînde de agenți de viscozitate, se observă că volumul sedimentului după un timp de depunere de 6—24 de ore este variat, existînd concentrații în agentul de viscozitate (de obicei mici), la care sedimentul este mai mic decît la suspensia în apă, pentru ca apoi, dependent de concentrația agentului de viscozitate, volumul sedimentului să crească.

În această situație fenomenul era interpretat ca o creștere a vitezei de sedimentare la concentrații mici de agent de viscozitate și abia la o anumită concentrație viteza de sedimentare fiind influențată de viscozitate.

Ca urmare a studiului nostru, fenomenul capătă o explicație, și anume în prima fază adaosul insuficient de agent macromolecular nu acționează ca agent de viscozitate, ci ca umectant, ducînd la o dispersare fină a particulelor, ceea ce corespunde unui volum redus al sedimentului ; la creșterea concentrației agentului macromolecular acesta se manifestă ca agent de viscozitate și influențează viteza de sedimentare, micșorînd-o.

CONCLUZII

Din rezultatele obținute și observațiile făcute se desprind următoarele concluzii :

— se atrage atenția asupra unor factori care influențează volumul sedimentului suspensiilor farmaceutice ;

— volumul sedimentului suspensiilor apoase crește în timp ; acest fenomen falsifică rezultatele referitoare la stabilitatea suspensiilor ;

— creșterea volumului este diferită de la o substanță la alta, variind, în experimentarea făcută de noi între 0 și 220% ;

— agitarea mecanică duce la sedimente cu volum mărit, care se comportă diferit, putîndu-se menține în timp sau scădea ;

— prezența de agenți neionici macromoleculari (polivinil-pirolidonă) influențează volumul și ritmul de creștere a acestuia ;

— studiul microscopic al sedimentului arată o concordanță între formarea de agregate de cristale și mărirea volumului sedimentului ;

— la formarea agregatelor intervine apa ; fenomenul de creștere a volumului sedimentelor nu are loc în solvenți organici anhidri, indiferent de polaritatea acestora ;

— agenții neionici macromoleculari, adăugați în cantitate insuficientă, acționează ca umectanți, favorizînd dispersia particulelor și are ca efect micșorarea volumului sedimentului, fenomen pus de unii autori pe seama influențării pozitive a vitezei de sedimentare ;

— creșterea concentrației agentului macromolecular duce la influențarea vitezei de sedimentare prin mărirea viscozității ;

— sedimentul suspensiilor farmaceutice cu adaos de polivinilpirolidonă separat de mediu și introdus în apă se comportă diferit de sedimentul suspensiei apoase, ceea ce sugerează o interacțiune între particulele sedimentului și macromoleculele agentului ;

— este necesar să se țină seama de acești factori în studiul stabilității suspensiilor farmaceutice.

Bibliografia la autori.

Articol intrat în redacție la 11.V.1968

Indicele de clasificare : 615.415—012

FARMACIA
vol. XVI, nr. 11, anul 1968

Studii asupra unor noi formule de unguente destinate tratamentului pielii copiilor nou-născuţi

A. RUB-SAIDAC, O. BUGNARIU, V. FILIPAŞ,
A. POPOVICI, V. CIOCĂNELEA, E. TONK, E. POP

Caracterele structurale şi fiziologia pielii copiilor, diferite de cele ale adultului, impun o grijă deosebită la elaborarea formulelor de preparare a unguentelor destinate tratamentului de întreţinere, profilactic şi curativ.

Deosebirile esenţiale sînt generate de faptul că straturile pielii copiilor nu sînt complet dezvoltate, ele fiind constituite din mai puţine rînduri de celule. Astfel, în epiderm, stratul cornos este discret, cheratinizarea mai redusă, stratul granulos mai puţin dezvoltat, filamentele de uniune intercelulare ale stratului filamentos sînt mai slabe. Dermul este bogat vascularizat, ceea ce determină culoarea roz a pielii copilului ; ţesutul conjunctiv, colagen şi elastic sînt, de asemenea, slab dezvoltate. Aceste deosebiri fac ca pielea copilului să fie mai subţire, netedă, cu o mai mare fragilitate a epidermului, mai permeabilă şi, în consecinţă, mai receptivă, unele medicamente acţionînd prompt pe cale cutanată. Lipsa sudorii şi cantitatea redusă de grăsime fac ca mantaua acidă, care în mod normal oferă o protecţie împotriva infecţiilor microbiene, să nu-şi poată îndeplini rolul fiziologic. De aceea pielea copiilor este foarte receptivă şi faţă de infecţiile microbiene ; din acelaşi motiv şi F.R. VIII prevede prepararea aseptică a unguentelor care se aplică pe pielea sugarilor.

Frecvenţa mare a afecţiunilor cutanate a făcut ca în ultimul timp eforturile cercetătorilor să se îndrepte spre descoperirea şi introducerea în practica farmaceutică a numeroase baze noi de unguente. Lucrările din literatura de specialitate se referă mai mult asupra unor studii privitoare la reologia sau resorbţia unguentelor în funcţie de diverşi factori ; semnalăm însă lipsa lucrărilor referitoare la tratamentul cutanat la copii, mai ales la sugari care au o piele foarte sensibilă. Sensibilitatea mărită impune studii, în special asupra toleranţei cutanate faţă de unguentele, care se aplică pe pielea sugarului ; aceasta, cu atît mai mult cu cît este cunoscut faptul că unele unguente de întreţinere sînt aplicate zilnic, de cel puţin 4—5 ori.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Din motivele expuse, ne-am propus stabilirea unor noi formule de unguente pentru pielea sugarilor, în care să se utilizeze excipienţi mai puţin iritanţi şi care să posede o mai mare eficacitate terapeutică. A fost necesar, în acelaşi timp, un studiu comparativ în ceea ce priveşte toleranţa cutanată şi eficacitatea terapeutică, între unguentele curent folosite, în care se utilizează frecvent ca excipient vaselina, la care se adaugă şi o proporţie de 20—30% lanolină, şi unguentele elaborate de noi, în care predomină alţi excipienţi.

Tabelul I

Formulele de preparare ale unguentelor

Ingrediente	A	B	C	D
Acid boric	3,00	3,00	—	—
Soluţie Burow	2,00	2,00	—	—
Lanolină anhidră	30,00	—	—	15,00
Vaselină	59,00	—	—	11,00
Apă	6,00	9,00	37,50	22,00
P.E.G. 4 000	—	42,00	25,00	17,00
P.E.G. 300	—	42,00	20,00	9,00
Alcool cetilic	—	2,00	8,00	6,00
Tween 80	—	—	1,50	2,00
Propilenglicol	—	—	8,00	6,00
Ceară	—	—	—	2,00
Vinilbutil-eter 2 000	—	—	—	10,00

DISCUŢIA REZULTATELOR

În formula A, baza de unguent este constituită, în mare parte, din vaselină în proporţie de circa 60%. Dintre bazele de unguent unitare, vaselina, care de obicei predomină încă în multe baze de unguent, prezintă un pronunţat factor de akantoză ; acesta se situează în limitele 4,3—6, dependent de calitatea şi sortul vaselinei (3, 4). De aceea, unguentele în care predomină vaselina, la întrebuinţări repetate, sînt susceptibile de a produce iritaţii cutanate, mai ales la o piele sensibilă.

În aceeaşi formulă este prevăzut acidul boric, care nu este complet inofensiv, aşa cum se credea, aplicat un timp îndelungat pe mucoase sau pe piele sensibilă, poate să dea loc la fenomene de intoxicaţie, deoarece eliminarea din organism are loc într-un ritm lent (13).

Calităţile deosebite ale polietilenglicolilor (Carbovaxuri, P.E.G.-uri) ca baze de unguent ne-au atras atenţia asupra folosirii lor în formulările noastre. P.E.G.-urile, polimeri de condensare ai oxidului de etilen cu etilenglicolul : $HO—CH_2—CH_2—O—(CH_2—CH_2—O)_n—CH_2+CH_2—OH$, cu o structură spaţială în zig-zag sau în meandre, sînt baze hidrosolubile, care nu hidrolizează, nu se alterează, nu rîncezesc, nu sînt iritante şi nocive pentru ţesuturi (factor de akantoză 1—1,3) ; nu împiedică respiraţia normală a pielii.

H. Czetsch-Lindenwald (4) vede în unguentele cu P.E.G.-uri un nou tip de unguente prin faptul că acestea nu sînt numai un solvent, ci posedă o bună capacitate de cedare a medicamentelor care pătrund mai uşor prin ţesuturi.

Pe baza acestor aprecieri, am înlocuit, în cazul unguentului A, baza formată din lanolină-vaselină, cu P.E.G. = 4 000 și 300, cu un adaos de alcool cetilic și apă, elaborînd, astfel, unguentul B, care a fost studiat comparativ cu primul în ceea ce privește toleranța cutanată apreciată prin testul de akantoză. Paralel s-a elaborat și studiat baza de unguent C, în care pe lîngă P.E.G.-uri, alcool cetilic, s-a asociat *Tween 80* și propilenglicol. Cercetările lui Barr M (11) ne-au atras atenția asupra asocierii propilenglicolului, care, pe lîngă proprietatea de a inhiba dezvoltarea microorganismelor, este totodată, și un bun umectant și emolient pentru piele.

Indiferența fiziologică a unui unguent față de piele este dificil de apreciat ; pînă nu demult, aceasta nu putea fi apreciată decît printr-o observație clinică de ani. În ultimul timp, *testul de akantoză* permite o apreciere în prealabil a toleranței bazelor de unguente. Acest test se bazează pe faptul că la un factor extern declanșator apare o modificare a epidermului prin înmulțirea și îngroșarea stratului de celule Malpighi (spinos sau akanthos). Dacă nu apar modificări, factorul de akantoză va fi egal cu 1. Media aritmetică a factorilor akantoză al fiecărui grup de experiment, adică factorul mediu, servește drept măsură pentru aprecierea bazelor cercetate.

F. Schaaf și F. Gross (3, 4) au cercetat un mare număr de baze de unguente, ajungînd la concluzia că bazele care s-au situat cu un factor mediu de akantoză între 1 și 1,5 sînt destul de indiferente pentru piele ; dimpotrivă, cele care s-au situat la un factor mediu de akantoză între 1,6 și 1,9 sînt considerate cu o akantoză pronunțată ; între 2 și 4, puternic pronunțată, iar cele peste 4 cu o akantoză foarte puternic pronunțată.

În elaborarea noilor formule de baze de unguente, am ținut seama de aprecierile autorilor citați și, totodată, și de particularitățile anatomofiziologice ale pielii copiilor. Am căutat să evităm formulele clasice care folosesc exclusiv vaselina și lanolina cu unele asocieri de uleiuri, apă etc.

Berres (citat de 17) semnalează că nu se poate totdeauna deduce akantoza unui amestec de baze, din determinarea separată a akantozei pentru fiecare component în parte. Autorul este de părere că se poate deduce doar influența aproximativă a componentelor. De aceea, pe baza lucrărilor lui Schaaf și Gross, care au determinat, prin testul de akantoză, toleranța cutanată a bazelor de unguente unitare, am elaborat noi formule de unguente, considerînd însă necesar să facem determinarea toleranței lor cutanate. De altfel, și Vonkennel (citat de 17) este de părere că detecția histologică sau histochimică pe cobai dă rezultate destul de obiective în ceea ce privește toleranța cutanată. De asemenea, Czetsch-Lindenwald și Schmidt, La Baume (citat de 17) consideră testul akantozei ca un criteriu al aprecierii unguentelor, iar rezultatele obținute pe cobai se pot interpreta cu referire la om.

Am executat proba akanthos pe cobai, luînd în lucru 9 animale care au fost depilate cu foarfeca pe partea dorsală, sub flancul drept și stîng, pe laturile abdominale, pe o suprafață de 20/15 mm. Timp de 10 zile pentru fiecare tip de unguent, au fost unse pe partea dreaptă cu cîte 0,50 g unguent A, B și C, cîte trei animale ; aceleași animale, pe partea stîngă au fost numai masate cu aceeași intensitate (20 de masări în 30 de secunde). Am respectat timpul de 10 zile, citat de literatură ca suficient pentru executarea acestei probe. Bujard Brun Jadasohn

(citat de 17) arată că nici după 20—80 de zile de tratament al pielii animalelor, gradul de akantoză nu a fost cu mult depășit față de cel instalat a 10-a zi.

După 10 zile, prin sacrificarea animalelor, s-au recoltat probele de piele care au fost prelucrate histologic. Fazele de prelucrare histologică sînt destul de laborioase, necesitînd multă atenție.

După recoltarea probelor, urmează fixarea în amestec picrofenolacetic (amestec Bouin), care are scopul de a păstra elementele constituite în forma și structura similară în viață. În continuare, piesele se spală, debarasîndu-le de substanțele fixatoare în exces, urmînd apoi deshidratarea în alcool de concentrații crescînde. După aceste faze preliminare, urmează includerea în parafină, care se execută în patru timpi : deshidratarea piesei cu ajutorul unor solvenți anhidri, îmbibarea cu un dizolvant al parafinei (clarificarea), pătrunderea cu parafină pînă la intimitatea structurilor (în termostat la 34—56°, în trei băi consecutive de parafină topită, cîte o oră, în fiecare baie) și includerea propriu-zisă, care permite ca preparatul să facă o masă comună cu parafina așezată în barele Lenckart. O dată incluse, piesele etichetate se pot păstra. Din probele astfel pregătite se fac secțiuni de ordinul micronilor, cu ajutorul microtomului. Secțiunile obținute se întind și se lipesc pe lame, urmînd apoi colorarea lor. Colorarea lor se face cu hematoxilină, după ce, în prealabil, lamele au fost introduse succesiv într-o serie de solvenți, cu scopul de a le degresa ; se introduc apoi într-o soluție de eozină, urmînd fixarea cu ajutorul unor soluții. După tratarea cu ulei de cedru se poate trece la citirea rezultatelor, la microscop micrometric [1].

În prealabil se face o etalonare a microscopului, în vederea stabilirii valorii unei diviziuni a micrometrului ocular, cu ajutorul micrometrului obiectiv.

Grosimea stratului akanthos, exprimată în microni, se măsoară începînd de la stratul bazal, inclusiv pînă la stratul lucid exclusiv

$$F.\ akanthosis = \frac{\text{microni probă}}{\text{microni martor}}$$

Pentru fiecare secțiune de piele decupată se fac minimum 50 de măsurători, cel puțin în 10 puncte diferite, făcîndu-se apoi media aritmetică.

Rezultatele aprecierilor noastre se bazează pe media aritmetică a unui total de 1 550 de citiri, ele fiind redate în tabelul II.

Tabelul II

Unguent A			Unguent B			Unguent C		
Martor	Probă	F. Akanthosis	Martor	Probă	F. Akanthosis	Martor	Probă	F. Akanthosis
32,234	52,113	1,616	27,334	40,011	1,465	60,279	65,795	1,09
36,921	55,908	1,514	36,344	60,170	1,656	27,760	42,551	1,5
30,206	57,513	1,904	33,009	40,206	1,218	24,115	32,283	1,3
		1,67			1,45			1,3

[1] Mulțumim, și pe această cale, colectivului Catedrei de histologie, I.M.F., Cluj, care ne-a dat îndrumări și ne-a pus la dispoziție cele necesare executării acestui test.

Din tabelul II, reiese că pe baza testului de toleranță cutanată *(akanthosis)*, unguentele studiate se situează astfel :

— Unguentul A, preparat cu vaselină, lanolină, acid boric, cu o akantoză medie de 1,67, adică pronunțat akantogen.

— Unguentul B, la care s-a înlocuit baza de unguent cu o akantoză medie 1,45 ; această valoare ne dă dreptul să apreciem că eliminarea vaselinei prescrisă în cantitate mare în formula A îmbunătățește calitatea unguentului în ceea ce privește toleranța cutanată.

Unguentul C, propus de noi, cu o akantoză medie de 1,3, este cel mai bine tolerat de piele.

Fig. 1. — Stratul akhantos, în urma tratamentului cu unguent „C", propus de noi, care prezintă o bună toleranță cutanată ($F._{Ak}$ = 1,3).

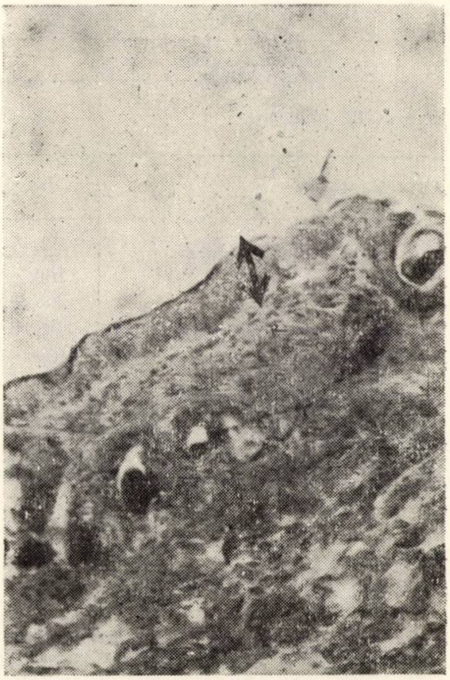


Fig. 2. — Stratul akhantos îngroșat, în urma tratamentului cu unguent A, preparat cu vaselină, lanolină și acid boric, cu un pronunțat efect acantogen ($F._{Ak}$ = 1,67).

Rezultatele obținute au permis să trecem la experimentarea clinică, deoarece unguentele B și C propuse de noi s-au situat la un factor mediu de akantoză sub 1,5, adică cu o bună toleranță cutanată.

Rezultatele pozitive ale experiențelor noastre anterioare cu unguente, la care s-a asociat vinilbutil-eter 2 000 (14, 19), ne-au determinat ca la baza C să asociem acest produs cu nete calități dermatologice și care să fie folosit în iritații ale pielii sugarilor, stafilodermii etc.

Deoarece pielea nou-născuților este săracă în elemente grase, a fost necesar să se asocieze în unguentul B și o componentă lipofilă, aceasta cu atît mai mult cu cît se știe că la întrebuințarea repetată a P.E.G.-urilor există tendința la uscare a pielii. De aceea a fost asociată

lanolină, care se situează la un factor de akantoză 1,3 şi vaselina, într-un procent mic, neglijabil sub acest raport.

În afară de tesul de akantoză, s-au executat o serie de determinări de laborator, cu scopul de a face aprecieri asupra calităţii unguentelor elaborate de noi ; s-a determinat punctul de picurare, cu aparatul Ubbelohde (F.R. VIII), omogenitatea, conform F.R. VIII, capacitatea de întindere cu extensometrul Objeda — Arbussa (6). S-a determinat, de asemenea, momentul critic de rupere a echilibrului sistemului apă-unguent (limita maximă de apă la care structura de gel este dereglată), pH-ul. Rezultatele acestor determinări sînt redate în tabelul III.

Tabelul III

Felul determinării	Unguentul C	Unguentul D
Punct de picurare	35—36°	38—38,5°
Omogenitatea	Corespunde	Corespunde
Capacitatea de întindere	0 = 5,72? mm² (S_1) 100 g = 803 mm² (S_2) 200 g = 1 133 mm² (S_3) 500 g = 1 319 mm² (S_4)	0 = 380 mm² (S_1) 100 g = 415 mm² (S_2) 200 g = 490 mm² (S_3) 500 g = 660 mm² (S_4)
Momentul critic de rupere al sistemului gel-apă/unguent	La adaos de 25 % apă	La adaos de 20 % apă
pH	5,00	5,7

Proprietăţile unguentelor C şi D, determinate prin probele înscrise în tabelul III, demonstrează că unguentele elaborate de noi corespund în ceea ce priveşte stabilitatea structurii de gel, omogenitatea, capacitatea de întindere, pH ; prin predominanţa hidrofiliei, corespund şi din punctul de vedere al lavabilităţii.

Experimentul clinic efectuat la Secţia de nou-născuţi în cadrul Clinicii de ginecologie I, Cluj, demonstrează că unguentul C cu P.E.G.-uri şi alcool cetilic, la copiii nou-născuţi şi la prematuri, cu pielea sensibilă, s-a întrebuinţat în mod profilactic, prin aplicare locală în regiunea fesieră, cît şi în pliuri, într-un strat subţire, repetîndu-se de trei ori pe zi. S-a constatat, în primul rînd că, în urma acestui tratament, tegumentele şi-au menţinut elasticitatea, evitîndu-se iritaţiile, fisurile şi infecţiile, iar în al doilea rînd, nici unul din aceşti copii nu au prezentat intertrigo. Deci este clar efectul protector şi nutritiv al unguentului cercetat.

Unguentul D, cu aceleaşi baze şi vinilbutil-eter, s-a întrebuinţat în intertrigo, la copiii prematuri, internaţi. S-a aplicat la fiecare schimbare a copilului, adică de 6—7 ori pe zi, la nivelul regiunii perianale, inguinale, cît şi în alte porţiuni de tegument iritat. S-a constatat, în prima fază, efectul antiflogistic, roşeaţa tegumentelor, diminuîndu-se şi dispărînd în 2—3 zile, cît şi o micşorare netă a edemului, iar în a doua fază s-a observat o epitelizare mai rapidă faţă de unguentele între-

buințate anterior. În cîteva cazuri, la unii copii internați, care au prezentat în regiunile iritate și micropustule, acestea au dispărut și s-au vindecat, în urma tratamentului aplicat. Nu am observat la nici unul din unguente nici un inconvenient, copiii nu au prezentat reacții locale față de tratamentul aplicat.

CONCLUZII

1. S-a făcut un studiu comparativ al toleranței cutanate, folosind testul de akantoză, executat pe cobai, asupra următoarelor unguente :

A : unguent curent folosit în tratamentul de întreținere a pielii nou-născuților, care conține acid boric, soluție Burow, vaselină-lanolină ;

B : același unguent, la care s-a înlocuit baza cu P.E.G.-uri, alcool cetilic și apă ;

C : o nouă bază de unguent elaborată de noi, compusă din P.E.G.-uri, propilenglicol, alcool cetilic, *Tween 80,* apă ;

D : un nou unguent similar cu C, la care s-au mai adăugat lanolină, un mic procent de vaselină și vinilbutil-eter.

2. S-a ajuns la concluzia că unguentul A este akantogen (factor mediu = 1,67), iar B, C și D sînt bine tolerate de piele (factor mediu = 1,3—1,45).

3. Determinările fizice de laborator demonstrează, de asemenea, bune calități structurale pentru unguentele C și D elaborate de noi.

4. Experimentările clinice dovedesc toleranța și eficacitatea terapeutică a unguentelor C și D.

BIBLIOGRAFIE

1. FENYINÉ DEMÉNY M., MIHAY I., MÓZES G., VÁMOSSY E. — *Gyógyszerészet,* 1965, nr. 10, p. 321 ; nr. 11, p. 368 ; p. 422.
2. CRIȘAN I. și colab. — Tratat de histologie, București, 1956.
3. KEDVESSY G. — Gyógyszer Technológia, Budapest, 1964.
4. GSTIRNER F. — Grundstoffe und Verfahren der Artzeibereitung, Stuttgart. 1960.
5. ELLÖ I. — *Pharmazie,* 1962, nr. 7, p. 405.
6. MÜNZEL K. și colab. — Galenisches Praktikum, Stuttgart, 1959.
7. * * * — F. R. VIII, 1965, București.
8. ONEA O. și colab. — Îndreptar pentru lucrările practice de histologie, Cluj, 1962.
9. ARON BRUNNETIERE — *Presse méd.,* 1962, vol. 70, nr. 30, p. 1 507.
10. GRIADUNOVA G. P. — *Aptecince Delo,* 1959, vol. 4, nr. 6.
11. BARR M. — (recenzie) *Farmacia (Buc.),* 1966, nr. 2, p. 123.
12. PANDULA E. — *Gyógyszerészet,* 1964.
13. VONKENNEL N. — *Arzneimittel Forsch.,* 1954, nr. 4, p. 574.
14. * * * — F.U.R.S.S. IX, 1961, Moscova, p. 627.
15. * * * — Dermatologie și venerologie, Ed. medicală, București, 1955, p. 40.
16. LEHE N. — *Dtsch. Apotheker Ztg.,* 1960, p. 102, 327.

17. HEITE H. I., RONMEL F. — *Derm. Wschr.*, 1958, vol. 138, nr. 37, p. 1 005.

18. STANCIU N., MĂRĂŞOIU GH., CRUCEANU I. — Probleme de practică farmaceutică, Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 302.

19. CIOCĂNELEA V., RUB-SAIDAC A., BUGNARIU O., POPOVICI A., FILIPAŞ V. — *Farmacia (Buc.)*, 1966, nr. 10, p. 595.

20. POPESCU C., BRĂILEANU CL., STĂNESCU V., MĂRĂŞOIU GH., PÎSLĂRAŞU N., ZUBCOV D., MOTOCESCU R., BEACA M., FICA C. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 4, p. 225.

Articol intrat în redacţie la 17.V.1968.

Indicele de clasificare : 616.5—053.31—085.415.7

RÉSUMÉ

A. Rub-Saidac, O. Bugnariu, V. Filipaş, A. Popovici, V. Ciocănelea, E. Tonk, E. Pop — ÉTUDES SUR LES NOUVELLES FORMULES D'ONGUENTS DESTINÉS AU TRAITEMENT DE LA PEAU DES NOUVEAU-NÉS

Les auteurs effectuent une étude portant sur des nouvelles formules d'onguents destinés au traitement d'entretien prophylactique et curatif de la peau des enfants nouveau-nés.

Les différences structurales de la peau de l'enfant, ainsi que les affections cutanées de celui-ci imposent des études portant sur la tolérance cutanée des bases d'onguent.

On a remplacé la vaseline par des polyéthylène-glycols et l'alcool cétylique. Les auteurs démontrent, sur la base du test histologique d'acanthose, la bonne tolérance cutanée de ces onguents comparativement aux onguents où prédomine comme base la vaseline.

Les formules élaborées par les auteurs se situent à un facteur d'acanthose au-dessous de 1,5. Ce facteur dénote, selon les données de la littérature, une bonne tolérance cutanée. A la différence de ceux-ci, l'onguent sur base de vaseline, pris en qualité de terme de comparaison, s'est situé à un terme prononcé d'acanthose moyenne.

Les déterminations de laboratoire montrent que les onguents élaborés présentent en même temps aussi de bonnes qualités structurales et stabilité dans le temps.

L'expérience clinique confirme également les qualités prouvées par le test histologique et les déterminations de laboratoire.

ZUSAMMENFASSUNG

A. Rub-Saidac, O. Bugnariu, V. Filipaş, A. Popovici, V. Ciocănelea, E. Tonk, E. Pop — UNTERSUCHUNGEN ZU EINIGEN NEUEN SALBENFORMELN FÜR DIE BEHANDLUNG DER HAUT BEI NEUGEBORENEN

Verff. führen eine Untersuchung über einige neue Salbenformeln aus, die für die Pflege sowie prophylaktische und kurative Behandlung der Haut neugeborener Kinder bestimmt sind.

Die strukturellen Besonderheiten der kindlichen Haut sowie die Hauterkrankungen bei Kindern enfordern besondere Untersuchungen in Verbindung mit der Hautverträglichkeit der Salbengrundlagen.

Vaselin wurde durch Polyäthylenglykole und Ketylalkohol eresetzt. Verff. weisen mit Hilfe des histologischen Akanthosetests die gute Hautverträglichkeit dieser letzteren im Vergleich zu den Salben, in denen Vaselin als Grundlage vorherrscht, nach.

Die von Verff. erarbeiteten Formeln weisen einen Akanthosefaktor unter 1,5 auf. Das bedeutet nach den Literaturangaben eine gute Hautverträglichkeit. Im Gegensatz hierzu lag die Salbe auf Vaselingrundlage, als Vergleichstest genommen, bei einem mittleren Akanthosefaktor.

Die Laborbestimmungen zeigen, dass die erarbeiteten Salben gleichzeitig gute strukturelle Eigenschaften und Stabilität aufweisen. Auch die klinischen Versuche bestätigen die durch histologischen Test und Laborbestimmungen festgestellten guten Eigenschaften.

SUMMARY

A. Rub-Saidac, O. Bugnariu, V. Filipaş, A. Popovici, V. Ciocănelea, E. Tonk, E. Pop — STUDY ON CERTAIN NEW FORMULAS FOR OINTMENTS TO BE APPLIED IN THE TREATMENT OF THE SKIN OF NEWBORN INFANTS

A study was carried out on new ointments for maintenance, prophylactic and curative treatment of the skin of newborn infants.

The structural differences in the skin of children and various cutaneous diseases require studies concerning the tolerance of the skin to the ointment bases.

Polyethyleneglycol and cetylic alcohol were substituted for vaseline. The good tolerance of the skin for these ointments, in comparison to those with vaseline, was demonstrated by the histologic acanthosis test.

The new formulas were situated at an acanthosis factor of less than 1.5, denoting a good cutaneous tolerance, according to the data in literature. In contrast, the vaseline ointment taken as term of comparison, was estimated at an accentuated factor of medium acanthosis.

Laboratory tests likewise showed that the new ointments had good structural qualities and a good stability in time.

РЕЗЮМЕ

А. Руб-Сайдак, О. Бугнариу, В. Филипаш, А. Попович, В. Чоканеля, Э. Тонк, Э. Поп — ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ РЕЦЕПТОВ МАЗЕЙ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Авторы производили исследования по вопросу новых рецептов мазей, предназначенных для профилактики кожных заболеваний у новорожденных, а также и для поддержания кожи в нормальном состоянии и для лечения.

Структурные особенности кожи детей, а также и особые заболевания, наблюдающиеся у них, потребовали проведения исследований по вопросу кожной переносимости основ, входящих в состав мазей.

Вазелин в этих мазях заменялся полиэтиленгликолами и этиловым спиртом. На основании гистологических тестов акантоза авторы доказали их хорошую кожную переносимость по сравнению с мазями, в основе которых преобладает вазелин.

Предложенные авторами рецепты, в качестве фактора акантоза имеют показатель ниже 1,5, который, согласно данным из литературы, является показателем хорошей кожной переносимости. В отличие от этих формул, мази, имеющие в основании вазелин, — взятые для сравнения, — указывают на выраженный средний фактор акантоза.

Лабораторные определения показали, что приготовленные по этим рецептам мази обладают вместе с тем хорошими структурными качествами и устойчивостью во времени.

Клинические эксперименты также подтвердили качества, доказаные при помощи гистологического теста и лабораторных определений.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 11, anul 1968

Documente privind efectuarea de analize în farmaciile bucureştene din secolul al XIX-lea

E. GHEORGHIU

Obligaţia statornicită de legiuirile anterioare şi întărită şi de Regulamentul Organic, prin care se prevede că spiţerii care vor deschide spiţerii în Ţara Românească trebuie să posede diplome eliberate de una din academiile europene, face ca nu după mult timp să întîlnim spiţeri de elită şi ale căror nume se pot înscrie printre pionierii chimiei româneşti (1).

Din documentele găsite în arhivele bucureştene vom menţiona doar cîteva, pe care le-am considerat mai interesante atît din punct de vedere tehnic, cît şi organizatoric. Astfel :

La 6 februarie 1832 documentele semnalează o analiză toxicologică efectuată de Michel Doctor — „farmacistul oraşului" — în prezenţa membrilor comitetului dohtoricesc al Bucureştiului (2).

Documentul redă în mod amănunţit mersul analizei şi poate fi considerat — după aprecierea noastră — ca făcînd parte dintre cele mai vechi mărturii ale trecutului nostru în domeniul analizei chimice.

Tot în aceeaşi perioadă — la 18 mai 1832 — spiţerul Gaudy primeşte din partea comitetului dohtoricesc un paner cu ierburi „ce se zice a fi tămăduitoare de boala rabiei şi care au fost găsite asupra unui locuitor din judeţul Tcleorman", cu indicaţia de a face „lămurirea numelui şi a puterii ei" (3).

În răspunsul său Gaudy menţionează că : „asemenea ierburi spre a se putea cunoaşte cu hotărîre trebuie să se aducă proaspete şi cu floarea lor, căci numai atunci cunoscîndu-se în care rînd şi clasă a ierburilor după sistema lui Liné să se poată aşeza, se va putea totodată hotărî şi adevărata numire a lor". Totuşi, în continuarea raportului se arată că planta respectivă poate fi considerată fiind o „Plantago", dar spre a se hotărî asupra speciei, adică „care din 400 feluri ce are numita iarbă"... „aceasta — apreciază spiţerul botanist —" nu se poate face decît în condiţiile sus-arătate, deocamdată se vede numai că arată mai aproape cu felul ce se numeşte „Plantago lanceolata".

Mai departe, se amintesc însuşirile terapeutice atribuite acestei plante în medicina populară „atît la rane ; i patimi hirurgiceşti cît şi la alte boli ale trupului pe din lăuntru, însă chiar şi în boala rabiei s-au făcut cercări în Rusia cu una din felurile acestei ierbi, Alisma Plantago".

Despre rezultatele acestor cercetări — se arată în document — nu se pot da relații în plus.

Reamintim faptul că la 6 martie 1840 comisia dohtoricească a capitalei emite un document deosebit de important — după părerea noastră — prin care se încearcă un început de organizare a analizei toxicologice.

Este vorba de dispoziția prin care gremiul spițeresc este însărcinat să organizeze analizele toxicologice „făcînd manipulațiunile trebuincioase față de comisia dohtoricească" (4).

În 1858 se dispune analizarea unei „mixturi lăptoase ce este rîncedă și a unui plasture ce nu este lucrat cu exactitate". Jurnalul încheiat cu ocazia analizei preparate este semnat de Andrei Frank și C. Zürner (5). Documentele arată că la cererea unor medici, mai ales cînd aceștia manifestau îndoială în ceea ce privește calitatea medicamentelor eliberate prin diferite farmacii, se solicită controlul analitic al produselor administrației generale a serviciului sanitar. Astfel, într-o sesizare a dr. N. Turnescu de la sfîrșitul anului 1859, acesta solicita din partea medicilor „despărțămîntului al II-lea chirurgical din Colțea" un control analitic al medicamentului balsam copaiv, eliberat pentru bolnavii din spital de către spițerul Clusch. Documentul redă pe larg mersul analizei (6).

La 7 septembrie 1859 spițerii culorilor din capitală, adresîndu-se președintelui consiliului medical dr. N. Gussi, arată că „guvernul îndatorează pe farmacopoli a face analizele chimice la cercetări judecătorești. De mai mulți ani nu li se plătesc acestea cu băgare de seamă că nu se găsește nici un fond de unde s-ar putea despăgubi. Fiindcă aceste lucrări sînt cu mare greutate, cu mult timp și cu mare băgare de seamă a se executa, de aceea subscrișii vă roagă să binevoiți a recomanda cererea noastră la competentul guvern ca să nu ne vedem siliți a nu îndeplini cererea la asemenea ocazii". Semnează : A. Franck, Adolf Plecer, Fridrich Nireșer, Samel Kraus, Fridrich Rot ; semnează pentru conformitate dr. Polizu (7).

La 1 februarie 1860 doctorul N. Turescu, șeful secției chirurgicale a Spitalului „Colțea", încunoștințează administrația generală a Serviciului sanitar că, prescriind pentru un bolnav operat de cataractă o soluție de atropină, primește — spune mai departe documentul — „lichidul din sticla pecetluită de noi și alăturată pe lîngă aceasta ca să binevoiască onor administrația a vedea dacă soluția ce am prescris trebuie să aibă calitățile ce se văd în acest lichid" (8).

Analiza este efectuată în ziua de 7.II.1860 în farmacia lui A. Franck — președintele colegiului farmaceutic la data aceea ; documentul redă mersul analizei și conchide că : „lichidul mai sus pomenit este atropină în soluție, însă nu este atropină pură precum se vede chiar din a sa culoare".

Tot în scopuri judiciare, la invitația Direcției Generale a Serviciului sanitar, A. Franck execută o analiză de opiu. Documentul redă pe larg mersul analizei, iar rezultatul final și părerea chimică arată că (9) : „după toate arătatele reacțiuni, este constatat că extractul opii de sus este cu totul de lepădat". Se arată că un extract de opiu bine preparat trebuie să se solve și trebuie să dea 54% extract uscat care corespunde la 20—24% morfină. Semnează A. Franck la 1.XII.1866.

Din anul 1870 ne parvin o serie de analize diferite executate de A. Franck. Dintre acestea, menționăm : „analiza asupra unui tutun văp-

sit", analiza de organe cadaverice, pilule (hapuri), lichide medicamentoase, medicamente bănuite că ar conţine otrăvuri, buruieni bănuite că ar avea efect abortiv etc. Tot în acelaşi an, Ministerul Finanţelor cere analiza unor probe de rom şi mastică de către chimistul expert al statului, pentru a se stabili dacă lichidul care se declară a fi rom este fabricat din melasă de zahăr, iar cel declarat mastică din sacîz. Ministerul de Interne răspunde Ministerului de Finanţe că : „acest minister nu mai dispune de chimist, însă orice substanţă care se cere a se analiza chimic se operează de A. Franck, farmacist în Bucureşti, căruia i se plăteşte costul analizei pentru fiecare probă de băutură cîte 2 galbeni, chiar după tariful admis de Ministerul de Justiţie, care are mai multe lucrări de îndeplinit de analize chimico-legale", Bucureşti, 2 iulie 1870 (10).

Dintre documentele cu privire la analizele chimice efectuate în 1871, remarcăm o analiză de absint executată de A. Franck la 21 septembrie 1871, nişte hapuri şi un balsam bănuite ca abortive, apoi un lichid bănuit că ar conţine unele substanţe anestezice, un „praf alb" la cererea Ministerului de Justiţie, precum şi patru monede presupuse a fi false, aceasta tot la cererea Ministerului de Justiţie (11).

Tot în aceeaşi perioadă Ministerul de Justiţie, adresîndu-se Ministerului de Interne, cere a i se comunica cît mai urgent dacă — în legătură cu un caz de deces — este suficientă analiza care s-a făcut vinului care se bănuia că ar fi produs moartea sau este necesară şi analiza organelor victimei. „Acest răspuns îl aştept cît mai urgent ca să pot, în caz afirmativ, trimite de îndată aceste organe farmacistului spre a le analiza grabnic" (12).

Am prezentat numai cîteva dintre documentele care atestă farmacia, lăcaş al dezvoltării chimiei noastre analitice. Nu putem totuşi încheia fără a aminti aportul dr. Bernadt la dezvoltarea analizei chimice în ţara noastră, precum şi varietatea analizelor efectuate în laboratorul de chimie al Eforiei Spitalelor Civile. Reţinem faptul că dr. Bernadt execută şi variate determinări cantitative. Astfel, în 1872, analizînd o probă de lumînări în paralel cu A. Franck, în timp ce acesta executa reacţii de identificare şi determinare a falsificării produsului, dr. Bernadt determină mai întîi calitativ compoziţia probei (parafină, cerosină şi ceară de albine), iar apoi cantitativ parafina (pentru probele 1, 4 şi 5) de la 55 la 70%, iar probele 2 şi 3 conţin mai puţină parafină, mai cu seamă proba 3 abia 38% (13).

Interesant de menţionat mai este şi documentul din 1869 semnat de A. Franck, Ed. Risdorfer şi F. Zürner, prin care este trimis lui C. Davilla, Directorul general al Serviciului sanitar, actul de analiză al unor produse farmaceutice ca : tinctura de nuca vomica, kalii hipermanganic cryst, apă distilată, kalii hipermanganic solut, acid fosforic dil., acid muriatic conc., kalii nitricum, amonia liquida, acidum sulfuricum şi tinctura digitalis. Sînt redate pe larg tehnicile de analiză folosite (14).

Documentele prezentate ne dau posibilitatea să desprindem unele aspecte privind apariţia şi dezvoltarea preocupărilor de analiză chimică în ţara noastră.

— Izvorîtă din necesităţi juridice şi avînd iniţial ca scop determinarea naturii toxicului în cazurile deceselor prin otrăvire, caracterul analizei s-a extins în acelaşi timp şi asupra altor produse ca : aliaje în monede, analize mineralologice, de ape minerale, de medicamente etc.

— Reţinem faptul că primele laboratoare de chimie analitică au fost cele ale farmaciilor ; aici s-au efectuat primele determinări care

aveau, așa cum am arătat, caracter de expertiză, se executau la cererea organelor judiciare ale Direcției sanitare, Ministerului de Finanțe, ori de cîte ori era necesar.

În ceea ce privește medicamentele, analizele acestora se efectuau mai ales la cererea unor medici care manifestau mai multă exigență pentru preparatele administrate bolnavilor.

— De asemenea, reținem, ca un aspect important al perioadei respective, dispoziția din 3 august 1860 a Consiliului medical, prin care se prevede, la punctul 4, că pe viitor oricare dintre farmaciștii care ar cere vînzarea unor medicamente sau cosmetice secrete sau inventate „urmează mai întîi a trimite la administrație cîteva exemplare dintr-însele spre cercetare dimpreună și cu prescripția adevărată a compunerii lor, care prescripție sigilată se va confrunta cu compoziția de către comisia de cercetare și care după săvîrșirea trebuinței o va înapoia iară sigilată, păstrîndu-se cu sfințenie secretul din partea tuturor celor însărcinați cu această lucrare“ (15). După o asemenea cercetare, se acorda solicitantului dreptul de a publica prin ziare anunțuri în legătură cu punerea în vînzare a produsului respectiv. Iată așadar exigența manifestată de organele sanitare în ceea ce privește punerea în vînzare a produselor medicamentoase și chiar cosmetice.

Reamintim că într-un chestionar din aprilie 1860, trimis de Administrația sanitară în legătură cu revizia farmaciilor la anumite date, se prevedeau și rubrici privind biblioteca, laboratorul, aparatele farmaceutice și cele pentru analize chimice (16). F.R., ed. I, în partea a III-a, intitulată „Reagenția et tabulae variae“, prezintă reactivii „de care are necesitate pharmacistul spre a încerca medicamentele“. În această perioadă nu cunoaștem însă un document care să oblige pe farmaciști să-și verifice chimic medicamentele aflate în farmacie spre asigurarea calității produselor. Că acest lucru se făcea totuși îl demonstrează și publicarea, în „Foaia Societății Pharmaciștilor Români“ (1871), a metodelor de analiză pentru „Constatarea purității preparatelor chimice oficinale“, ceea ce reflectă de fapt una din preocupările profesionale ale farmaciștilor noștri în acea perioadă.

Spre sfîrșitul secolului, în 1893, prin „Regulamentul pentru organizarea interioară a farmaciilor“, se dispune dotarea obligatorie a fiecărei farmacii cu aparatura și reactivii necesari pentru executarea de analize (17), ceea ce ar putea fi considerat ca o anticipare a metodelor de analiză din zilele noastre.

Desigur, se poate vorbi cu certitudine, pe bază de documente, despre existența laboratorului de „încercare a medicamentelor“ în farmacie, operație generată mai ales de necesitatea determinării purității substanțelor ce urmau a intra în prepararea medicamentelor.

Despre un control al medicamentelor însă — operație cu caracter continuu sau periodic — apreciem că nu se putea vorbi la vremea respectivă. Totuși, așa cum am văzut, variatele expertize solicitate de diferite autorități se executau în farmacii de către farmaciști, iar apariția lor — pe baza documentelor găsite de noi — poate fi plasată la începutul celui de al 3-lea deceniu al secolului trecut.

Bibliografia la autor.

Articol intrat în redacție la 1.XI.1967.

Indicele de clasificare: 614.27(498):616—074/—078

R E F E R A T E

ASUPRA MĂRIMII PARTICOLELOR LA PREPARAREA LA RECEPTURĂ A UNGUENTELOR OFTALMICE, **G. Barmann,** Die Pharmazie, 1967, *12*, 334—337

DAB VII prevede ca particolele din unguentele oftalmice să nu depășească 30 μm admițînd ca 5% să prezinte un diametru maxim de 50 μm. Cum substanțele sînt livrate la o finețe care nu corespunde în general acestei prevederi, farmacistul urmează să pulverizeze substanța la dimensiunile prevăzute. Trecerea unguentului gata prelucrat prin moara de unguente, chiar de 10 ori nu realizează de exemplu pentru sulfatiazol, particole mai fine de o medie de 100 μm, între care se află și particole cu grosimea inițială (Doden W., și Böker W., Kiln. Monatsbl. Augenheilk. 1959, 135, 305), în timp ce de exemplu pentru acid boric a fost suficientă trecerea de numai 3 ori prin moara de unguente pentru a se realiza o mărime maximă de 27 μm.

Unii autori propun pulverizarea substanțelor înainte de introducerea în unguente, folosind morişti cu impact de tip Pirouette (Schmid J., Die Pharmazie Praxis, 1960, 185, Müller F., și Seidel H., Die Pharmazie 1963, *18*, 803, Hensel H., Die Pharmazie Praxis 1964, 97). Schmid (loc. citat) a obținut după 5 minute de acțiune mecanică particole de acid boric, cloronitrin și tolazolin de maximum 50 μm iar Müller și col. (loc. cit.) au arătat că triturarea în mojar sau frecarea cu spatula pe o placă de sticlă nu reprezintă metode satisfăcătoare la pulverizarea acidului boric, tolazolinei, eserinei, dioninei, oxitetraciclinei, dar o acțiune de 10 minute în morișcă duce la particole de 55 μm pentru acidul boric cu condiția ca în prealabil să fi fost cernut prin sita 6 din DAB VII.

Autorul propune ca industria de medicamente să furnizeze substanțele fin pulverizate, deoarece prevederile DAB VII nu pot fi respectate chiar cînd se folosesc moriști iar triturarea la mojar nu dă rezultate.

Pentru prelucrarea unguentelor cu substanțe solubile se recomandă solubilizarea acestora și realizarea unui unguent emulsie cu 10% apă cînd se evită pericolul recristalizării.

Pentru prelucrarea unguentelor suspensie triturarea la mojar a pulberii fin divizate trebuie făcută în 5 reprize a 2 minute prin strivire, după adaosul unei cantități mici de ulei de parafină vîscos.

Stabilitatea unguentelor care conțin apă trebuie asigurată cu conservanți și nu trebuie să depășească o lună.

E. Savopol

O ANALIZĂ REOLOGICĂ A PREPARĂRII ȘI APLICĂRII UNGUENTELOR, **M. Ooteghem**, J. Pharm. Belg., 1967, 22

Autorul descrie proprietățile unguentelor care pot fi studiate reologic și prezintă diferite tipuri de corpi reologici.

În cursul preparării, unguentele sînt supuse unor acțiuni mecanice îndeosebi la omogenizarea în moara de unguente cu cilindri, pe de altă parte la scoaterea unguentelor din borcane sau din tuburi prin presare ele sînt supuse de asemenea unor forțe. Aceste forțe precum și întinderea pe piele produc deformări structurale ale unguentelor care pot fi exprimate prin gradiente de viteză.

Din experimentările efectuate rezultă că la prepararea și aplicarea unguentelor această valoare variază între ± 1

şi 12,500 sec^{-1}. La analiza reologică trebuie să se măsoare forţele necesare pentru deformarea unguentelor în condiţii de gradiente de viteză asemănătoare acelora la care unguentele au fost supuse la prepararea şi întrebuinţarea lor.

Forţa necesară pentru a deforma un unguent la gradiente de viteză mici cum este cazul prelevării acestuia dintr-un tub, corespunde aproximativ limitei de scurgere care poate fi măsurată cu penetrometrul iar forţele necesare deformării unguentelor la gradiente de viteză mai mari nu pot fi determinate decît cu vîscozimetrul rotaţional. Autorul atrage atenţia că unguentul se poate comporta ca un corp Bingham la care forţele de forfecare sînt proporţionale cu gradientul de viteză şi ca atare determinarea vîscozităţii plastice este suficientă, sau dimpotrivă cînd este necesar ca forţa de forfecare să fie determinată la un anumit gradient de viteză. El recomandă determinarea la $D = \pm 250$ sec^{-1} care corespunde gradientului de viteză la care unguentul este supus în mod obişnuit.

În concluzie la analiza reologică, unguentul se va controla abia după ce a fost supus în prealabil unei acţiuni mecanice de mărime şi durată corespunzătoare aceleia de la încorporarea medicamentelor.

E. Savopol

CEDAREA MEDICAMENTELOR DIN SISTEME EMULSII A/U (MASE PENTRU UMPLUT CAVERNELE) NOTA V, CERCETARE PRIVIND DEPENDENŢA DINTRE VALOAREA HLB, TENSIUNEA SUPERFICIALĂ, FORMAREA DE MICELE ŞI SOLUBILIZARE, **R. Voigt** şi **Ch. Wolf,** Pharmazie, 1967, *9,* 494 – 501

Autorii studiază o serie de emulsii U/A cu Witepsol E 85 cu un conţinut de 10—40% apă şi 1, 2, 3, 5% Span 20, 40 sau 60 în vederea realizării unei mase pentru umplut cavernele, ca excipient pentru unele tuberculostatice.

În studiul prezentat se urmăreşte cedarea din emulsie a hidrazidei izonicotinice (HIN) solubilizată în faza apoasă în concentraţie care duce la un produs finit cu 12% HIN. Observîndu-se o inhibare a cedării HIN la concentraţiile de Span peste 3%, autorii au experimentat sisteme în care faza uleioasă a fost înlocuită cu un ulei vegetal (ulei de măsline, unt de cacao) şi au determinat variaţiile tensiunii superficiale comparativ cu solubilizarea HIN în faza uleioasă şi cedarea acestuia. Se constată că tensiunea superficială scade proporţional cu concentraţia tensioactivului în faza uleioasă a cărei HLB creşte. În acelaşi timp cedarea HIN variază proporţional cu tensiunea superficială. Această frînare a cedării este proporţională cu creşterea solubilităţii HIN în faza uleioasă mijlocită de către tensioactiv.

Concluziile care decurg din aceste constatări sînt următoarele: în sistemele emulsii în care se foloseşte ca emulgator Span, cedarea HIN este cu atît mai redusă cu cît cantitatea de tensioactiv creşte, datorită formării de micele în faza uleioasă. Formarea micelelor are loc în sistemele studiate după depăşirea unei concentraţii limită situată în jurul a 3%. Gradul de dispersie nu influenţează cedarea HIN. Deoarece şi la concentraţii sub 3% se pot realiza emulsii suficient de vîscoase şi stabile este recomandată prelucrarea acestor mase cu cantităţi reduse de tensioactiv.

E. Savopol

CONSERVAREA COLIRELOR CU SEPTONEX, **Hädicke M.**, Die Pharmazie 1967, Praxis, *6,* 161—2

Septonex (clorură de carbetoxipentadeciltrimetilamoniu $C_{21}H_{44}O_2NCl$; gr. mol. 378,04) este o pulbere cristalină albă pînă la slab gălbuie, uşor solubilă în apă, solubilă în etanol şi cloroform. Soluţia apoasă este neutră la turnesol şi spumifică la agitare. P.t. = 159—162°.

Este un antimicrobian activ faţă de Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Aerobacter aerogenes, Escherichia Coli, Bacilus subtilis, Epidermophyton inguinale şi Trichophyton gypseum.

Activitatea antimicrobiană este comparabilă cu a boratului fenilmercuric dar mai slabă şi superioară clorurii de benzalconiu. În general la concentraţii de 0,002% acţiunea antimicrobiană se manifestă în primele 5 minute de contact.

Georgh D. şi col. îl recomandă pentru conservarea colirelor în concentraţii de 0,005% nefiind iritant şi neprezentînd incompatibilităţi.

Autorul semnalează incompatibilitatea cu mediul alcalin cînd activitatea antimicrobiană scade rapid şi cu iodurile de sodiu şi potasiu, precum şi

salicilatul de eserină (precipitate). În prezența clorhidratului de tolazolină apar colorații cu atît mai intense cu cît concentrația în Septonex crește. Este compatibil cu tartratul de adrenalină, clorhidratul de etilmorfină, sulfatul de atropină, acidul boric, clorhidratul de difenhidramină, clorhidratul de homatropină, tetraboratul de sodiu, clorhidratul de neostigmină, clorhidratul de pilocarpină, clorhidratul de procaină, rezorcina, clorhidratul de scopolamină, clorhidratul de tetracaină și sulfatul de zinc. Janata V. și col. arată că este mai puțin toxic decît Ajatin (sol. 10% de clorură de benzalconiu)

E. Savopol

SOLUBILIZAREA CU TENSIOACTIVI NEIONOGENI ÎN TEHNOLOGIA FARMACEUTICĂ, **W. Dröseler** și **R. Voigt**, Die Pharmazie, 1967, 12, 669—680

Referat general privind aspectele teoretice și practice ale solubilizării cu tensioactivi neionogeni (esteri parțiali ai sorbitanului cu acizii grași, esteri parțiali ai polioxietilensorbitanului cu acizii grași, esteri ai acizilor grași cu polioxietilena și esteri ai acizilor grași cu zaharoza), compatibilitatea fiziologică a acestora și acțiunea de inactivare a conservanților.

Se discută agregatele micelare sferice („Hartley" și „Poland și Scheraga") și cele laminare („Mc Bain" și „Debye și Anacker") și se dau relațiile care permit determinarea greutății (prin viteza de sedimentare la ultracentrifugă) și a razei micelelor (cu ajutorul formulei Stokes-Einstein).

În continuare se clasifică tensioactivii pe criteriul balanței hidrofil-lipofile în : antispumanți (HLB = 1,5—5), emulgatori A/U(HLB = 3—6), umectanți (HLB = 7—9), emulgatori U/A(HLB = 10—17), detergenți (HLB = 13—15) și intermediari pentru solubilizare (HLB = 15—18) ; se prezintă relația dintre HLB și indicii de saponificare (S) și aciditate (A) a esterilor :

$$HLB = 20\left(1 - \frac{S}{A}\right)$$

precum și dintre HLB și procentul în greutate a porțiunii polioxietilenice (E) la tensioactivii derivați ai polioxietilenglicolului :

$$HLB = \frac{E}{5}$$

se prezintă tabelar valorile HLB ale Tween-urilor, Span-urilor, emulgatorilor tip G, Myrj, Cremofor, Brij, derivați de zaharoză.

Sînt discutate aplicațiile tensioactivilor la solubilizarea vitaminelor A, D, E, K_1, a uleiurilor eterice și a altor substanțe cum sînt : cloramfenicol, teofilin, benzocain, derivați barbiturici, sulfamide, iod.

Se prezintă de asemenea aspecte care se referă la posibilitatea de a proteja unele substanțe de acțiunea degradentă a oxigenului și a apei precum și influența acestora asupra vitezei de cedare a substanțelor din formele medicamentoase, ca și acțiunea de inhibare a conservanților și a unor microbicizi cationactivi.

E. Savopol

SOMMAIRE

Page

Revue générale

J. Lacharme, A. Ionică — *Utilisation des cultures de tissus végétaux dans les recherches fondamentales : pratiques et pharmacodinamiques* . . . 641

Travaux originaux. Recherches expérimentales

G. Borş, I. Popa, Angela Voicou — *A propos de la séparation chromatographique de l'aldrine et de la dieldrine dans la recherche toxicologique* 653

F. Gagiu, Elena Bebeşel — *Recherches sur de nouveaux composants potentiellement-cytostatiques. I. N_4-haloacéthyl-N_1-alkylebenzène-sulfonamides* 657

Matilda Rosetti, Teodora Tohăneanu, Maria Şeicaru, Şt. Tămăşdan, I. Feraru — *Etude* in vitro *des variations dans l'activité de la pyrophosphatase hépatique et cérébrale, sous l'action de l'amytal sodique, en fonction de la concentration* 663

Ştefania Balliu, Silvia Boteanu — *Recherches sur la détermination de l'activité microbiologique des antibiotiques des mélanges* 669

Technique et rationalisation du travail

E. Savopol, Despina Şerbănesco, C. Iliesco, Cornelia Fica — *Suspensions pharmaceutiques. III-e Note* 675

A. Rub-Saidac, O. Bugnariu, V. Filipaş, A. Popovici, N. Ciocănelea, E. Tonk, E. Pop — *Études sur de nouvelles formules d'onguents destinés au traitement de la peau des nouveau-nés* 683

Histoire de la pharmacie

E. Gheorghiu — *Documents concernant l'exécution d'analyses dans les pharmacies bucarestoises du XIX-e siècle* 693

Comptes rendus

INHALT

Seite

Allgemeinreferate

I. Lacharme, A. Ionică, — *Benutzung von Pflanzengewebekulturen bei grundlegenden, praktischen und pharmakodynamischen, Forschungen* 641

Originalarbeiten, Experimentalforschungen

Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicu — *Über die chromatographische Trennung von Aldrin und Dialdrin in der toxikologischen Forschung* 653

F. Gagiu, Elena Bebeşel — *Untersuchungen über einige neue potentiell zytostatische Verbindungen. I. N_4-Haloazetyl-N_1-Alkyl-Benzensulphonamid* . . . 657

Matilda Rosetti, Teodora Tohăneanu, Maria Şeicaru, Şt. Tămăşdan, I. Feraru — *In vitro-Untersuchung der Schwankungen in der Leber- und Gehirn-pyrophosphataseaktivität unter Amitalnatriumwirkung in Abhängigkeit von der Konzentration* 663

Ştefania Balliu, Silvia Boteanu — *Untersuchungen zur Bestimmung der mikrobiologischen Aktivität von Antibiotika in Gemischen* 669

Technik und Arbeitsrationalisierung

E. Savopol, Despina Şerbănescu, C. Iliescu, Cornelia Fica — *Pharmazeutische Aufschwemmungen. III. Mitteilung* 675

A. Rub-Saidac, O. Bugnariu, V. Filipaş, A. Popovici, V. Ciocănelea, E. Tonk, E. Pop — *Untersuchungen zu einigen neuen Salbenformeln für die Behandlung der Haut bei Neugeborenen* 683

Geschichte der Pharmazie

E. Gheorghiu — *Dokumente über die Durchführung von Analysen in den Bukarester Apotheken im 19. Jahrhundert* 693

Referate

CONTENTS

Page

General Reports

J. Lacharme, A. Ionică — *Use of Plant Tissue Cultures in Practical and Pharmacodynamic Fundamental Research* 641

Original Works. Experimental Investigations

Gh. Borş, I. Popa, Angela Voicu — *On the Chromatographic Separation of Aldrine and Dieldrine in Toxicologic Investigations* 653

F. Gagiu, Elena Bebeşel — *Investigations on New, Potentially-Cytostatic Compounds, I. N_4-haloacetyl-N_1-alkyl-benzensulfonamide* 657

Matilda Rosetti, Teodora Tohăneanu, Maria Şeicaru, Şt. Tămăşdan, I. Feraru — *The in vitro Study of Variations in the Activity of Liver and Cerebral Pyrophosphatase, under the Action of Sodium Amytal, in Terms of Concentration* 663

Ştefania Balliu, Silvia Boteanu — *Research on the Determination of the Microbiologic Activity of Antibiotics in Mixtures* 669

Technique and the Rationalization of Work

E. Savopol, Despina Şerbănesco, C. Iliescu, Cornelia Fica — *Pharmaceutical Suspensions.* Note III 675

A. Rub-Saidac, O. Bugnariu, V. Filipaş, A. Popovici, V. Ciocănelea, E. Tonk, E. Pop — *Study on Certain New Formulas for Ointments to be Applied in the Treatment of the Skin of Newborn* 683

The History of Pharmacy

E. Gheorghiu — *Documents Concerning the Performing of Analyses in Bucharest Chemist Shops in the 19th Century* 693

Reviews

СОДЕРЖАНИЕ

Общие рефераты

Стр.

Ж. Лашарм, А. Ионикэ — *Использование культур растительных тканей при основных практических и фармакодинамических исследованиях* 641

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Г. Борш, И. Попа, Анджела Войку — *К вопросу хроматографического отделения аларина и диелдрина при токсикологических исследованиях* 653

Ф. Гаджиу, Елена Бебешел — *Исследование новых потенциально цитостатических производных: I. N_4-гальоацетил-N_1-алкилбензол сульфонамидов* . . 657

Матильда Росетти, Теодора Тохэняну, Мария Шейкару, Ш. Тамашдан, И. Ферару — *Исследование* ин витро *вариаций активности печеночной и мозговой пирофосфатаз под воздействием амитал-натрия в зависимости от его концентрации* 663

Стефания Баллиу, Сильвия Ботяну — *Исследования по вопросу определения микробиологической активности антибиотиков, содержащихся в смесях* . . 669

Техника и рационализация труда

Э. Савопол, Деспина Шербэнеску, К. Илиеску, Корнелия Фика — *Аптечные взвеси. Сообщение III* 675

А. Руб-Сайдак, О. Бугнариу, В. Филипаш, А. Попович, В. Чоканеля, Э. Тонк, Э. Поп — *Исследования некоторых новых рецептов мазей, предназначенных для лечения кожных заболеваний у новорожденных* 683

История аптечного дела

Э. Георгиу — *Документы относительно производства анализов в бухарестских аптеках XIX столетия* 693

Рефераты

SUMAR

Pag.

Referate generale

J. Lacharme, A. Ionică — *Utilizarea culturilor de țesuturi vegetale în cercetările fundamentale: practice și farmacodinamice* 641

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Gh. Borș, I. Popa, Angela Voicu — *Asupra separării cromatografice a aldrinei și dieldrinei în cercetarea toxicologică* 653

F. Gagiu, Elena Bebeșel — *Cercetări asupra unor noi compuși potențial-citostatici I. N_4-haloacetil-N_1-alchil-benzensulfonamide* 657

Matilda Rosetti, Teodora Tohăneanu, Maria Șeicaru, Șt. Tămășdan, I. Feraru — *Studiul* in vitro *al variațiilor activității pirofosfatazei hepatice și cerebrale, sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație* 663

Ștefania Balliu, Silvia Boteanu — *Cercetări asupra determinării activității microbiologice a antibioticelor din amestecuri* 669

Tehnica și raționalizarea muncii

E. Savopol, Despina Șerbănescu, C. Iliescu, Cornelia Fica — *Suspensii farmaceutice. Nota a III-a* 675

A. Rub-Saidac, O. Bugnariu, V. Filipaș, A. Popovici, V. Ciocănelea, E. Tonk, E. Pop — *Studii asupra unor noi formule de unguente destinate tratamentului pielii copiilor nou-născuți* 683

Istoria farmaciei

E. Gheorghiu — *Documente privind efectuarea de analize în farmaciile bucureștene din secolul al XIX-lea* 693

Referate

N'oubliez pas de renouveler votre abonement pour l'année 1969 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : CARTIMEX P.O.B. 134—135, Bucarest — Roumanie, — ou aux firmes suivantes :

ALBANIE	— Ndermarja Shtetnore e Botimeve — Tirana
ALLEMAGNE (République Démocratique d')	— Deutscher Buch Export u. Import Leninstr. 16 — Leipzig 701
ALLEMAGNE (République Fédérale d')	— Kubon & Sagner — P.O.B. 68 — München 34 — W. E. Saarbach — P.O.B. 1510 — 6 Köln
AUSTRALIE	— Current Book Distributors 168—174 Day Street — Sydney
AUTRICHE	— Globus Zeitungs — Drück und Verlagsanstalt G.m.b.H. 1200, Höchstädtpatz 3, Wien
BELGIQUE	— Du Monde entier, 5, Place de St. Jean — Bruxelles — Agence et Messageries de la Presse, 14—22, Rue du Persil — Bruxelles I
BULGARIE	— Hemus 11, rue Place Slaveikov, Sofia
CANADA	— Progress Books, 44, Stafford Street — Toronto — International Subscription Agency Periodicals, 5090 Papineau — Montreal 34
CHINE (République Populaire de la)	— Waiwen Shudian — P.O.B. 88 — Peking
COREE (République Populaire-Démocratique de la)	— Chulphanmul — Phenian
CUBA	— Cubartimpex, Simon Bolivar 1, Palacio Aldamo Building, Habana
DANEMARK	— Ejnar Munksgaard, Norregade 6 — Kopenhagen K.
ESPAGNE	— Libreria Herder Calle de Balmos 26 — Barcelona
ETATS-UNIS	— Fam Book Service 69 Fifth Avenue Suite 8 F, New York 10003, N. Y. — Continental Publications 111, South Mermanee Ave. St. Louis, Missouri 63105
FINLANDE	— Akatemien Kirjakauppa — P.O.B. 128 — Helsinki
FRANCE	— Nouvelles Messageries de la Presse Parisienne, 111, Rue Réaumur — Paris II
GRÈCE	— Atom, Karagheorghi Servivas 7 — Athènes
HONGRIE	— Kultura P.O.B. 149 — Budapest 62
ISRAEL	— Haiflepac Ltd. 11, Arlosoroff Street — Haifa — Lepac 15 Rambam Street — Tel Aviv
ITALIE	— Sc. Co. Lib. Ri. Export — Import, Piazza Margana 33 — Roma
JAPON	— Nauka Ltd. 30—19 Minami — Ikebukuro 2-chome Toshimaku, Tokyo
LICHTENSTEIN	— Scientifical Periodicals Corp. Ltd. 534 Alterebachstrasse — Vadez
MONGOLIE	— Mongolgosknigotorg Ulan Bator
NORVÈGE	— North Bogimport P.O.B. 3267 — Oslo
PAYS-BAS	— Meulenhoff, Beulingstraat 2 — Amsterdam — Swets & Zeitlinger, Keizersgracht 471—487 — Amsterdam
POLOGNE	— Ruch Ul. Wilcza — Warszawa 46
PORTUGAL	— Libraria Bucholz Lisboa — Avda Liberdade
ROYAUME-UNI	— Collet's Holdings Ltd., Denington Estate Wellingborough Northants — Central Books Ltd. 37, Grays Inn Road — London W. C. 1
SUÈDE	— CD. C. Fritze Fredgaten 2 — Stockholm 16
SUISSE	— Pinkus & Cie Froschaugasse 7 — Zürich
TCHECHOSLOVAQUIE	— ARTIA Ve Smeckach 30 — Praha I
U.R.S.S.	— Mejdunarodnaia Kniga, Moskwa G 200
VIETNAM (République Démocratique du)	— So Xuat Nhap Sach Bao Hai Ba Trung 32 — Hanoi
YOUGOSLAVIE	— Jugoslovenska Knijiga Terazije 27 — Beograd — FORUM I Vojvode Misica — Novisad — Prosveta Terazije 16/1 — Beograd

RENSEIGNEMENTS pour échanges ou toutes autres communications concernant les collaborations à : UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE — Bucarest, Rue Progresului 10 — Roumanie

REVUES SCIENTIFIQUES MÉDICALES EDITÉES PAR L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES DE LA RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

CHIRURGIA	(12 fois par an)
DERMATO-VENEROLOGIA	(6 fois par an)
FARMACIA	(12 fois par an)
FIZIOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
FTIZIOLOGIA	(6 fois par an)
IGIENA	(12 fois par an)
MEDICINA INTERNĂ	(12 fois par an)
MICROBIOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	(6 fois par an)
MORFOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
MUNCA SANITARĂ	(12 fois par an)
NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA	(6 fois par an)
OBSTETRICA ŞI GINECOLOGIA	(6 fois par an)
OFTALMOLOGIA	(4 fois par an)
ONCOLOGIA ŞI RADIOLOGIA	(6 fois par an)
OTO-RINO-LARINGOLOGIE	(4 fois par an)
PEDIATRIA	(6 fois par an)
REVISTA SANITARĂ MILITARĂ	(6 fois par an)
SPITALUL	(4 fois par an)
STOMATOLOGIA	(6 fois par an)
VIAŢA MEDICALĂ	(24 fois par an)

1969 FEB 27

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D. G. P. nr. 10/5685/1967

41.500

I.P.I. – c. 5898

Lei 6

E. 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

R

REFERÁLVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE:

Redactor responsabil:	prof. P. IONESCU-STOIAN
Redactor responsabil adjunct:	prof. E. CIONGA
Secretari de redacție:	farm. ȘT. TAMAȘDAN
	farm. VASILICA TEODORESCU-ANTONESCU

MEMBRI:

farm. col. C. APREOTESEI, conf. V. ARIEȘAN (Cluj), farm. ELENA CHIALDA, prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj) prof. GH. CIOGOLEA, conf. D. CONSTANTINESCU, conf. E. CONSTANTINESCU, farm. V. CONSTANTINESCU (Cluj), farm. V. CRISTEA, farm. GH. DĂIANU (Baia Mare), farm. col. L. ENESCU (Iași), farm. Z. FIRȘIROTU, prof. N. IOANID, prof. A. KISS, (Tg. Mureș), farm. M. LUPAȘ, farm. AL. MATEI (Pitești), prof. GH. NICULESCU, farm. D. OȚELEANU, prof. C. POPESCU, prof. D ȘTEFĂNESCU, conf. N. ȚUCHEL

12

Decembrie 1968

UNIUNEA SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Bucureşti, str. Progresului 8—10, sector VII
Telefon 13.89.73

AVIZ IMPORTANT

În atenţia cititorilor revistelor publicate de U.S.S.M.

Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale publică un număr de 20 reviste de specialitate. Pentru a vă asigura întreaga colecţie a revistelor care vă interesează abonaţi-vă din timp, deoarece revistele se difuzează numai pe bază de abonamente, al căror cost este arătat în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	TITLUL REVISTEI	Nr. de apariţii anuale	Costul unui abonament anual
1.	Chirurgia	12	120
2.	Dermato-Venerologia	6	60
3.	Farmacia	12	72
4.	Fiziologia normală şi patologică	6	72
5.	Ftiziologia	6	60
6.	Igiena	12	96
7.	Medicina internă	12	108
8.	Microbiologia, Parazitologia, Epidemiologia	6	60
9.	Morfologia normală şi patologică	6	72
10.	**Munca sanitară**	12	36
11.	Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia	6	72
12.	Obstetrica şi Ginecologia	6	72
13.	Oftalmologia	4	40
14.	Oncologia şi Radiologia	6	72
15.	Oto-Rino-Laringologie	4	40
16.	Pediatria	6	48
17.	Revista sanitară militară	6	48
18.	Spitalul	4	32
19.	Stomatologia	6	60
20.	Viaţa medicală	24	144

Nu se fac abonamente prin factorii poştali, iar publicaţiile nu se vor găsi de vînzare la librării, chioşcuri de difuzare a presei, Editura medicală sau U.S.S.M.

Abonamentele pe anul 1969 se fac numai pe un an întreg, plătindu-se anticipat şi integral costul lor.

Abonamentele se primesc la filialele U.S.S.M. între 15 septembrie şi 15 decembrie 1968.

Instituţiile care nu dispun de fonduri în trim. IV pot să facă abonamente prin comandă fermă pe care o trimit prin filialele U.S.S.M., în aceeaşi perioadă, cu obligaţia de a achita costul acestora în trim. I. 1969, indicînd în comandă contul de virament al instituţiei respective.

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

F A R M A C I A

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8 — Telef. 13.89.73

VOLUMUL XVI Nr. 12 DECEMBRIE 1968

BCU IAȘI

Contribuții la studiul sterilizării medicamentelor injectabile

P. IONESCU-STOIAN, FLORICA MIHĂILESCU, NATALIA VITEC, SILVIA BOTEANU

Lucrare efectuată în Institutul pentru controlul de stat al medicamentului și cercetări farmaceutice, București

Datorită descoperirii de microorganisme sporulate rezistente la temperatura de 100°, au apărut mai multe lucrări care demonstrează că numai sterilizarea la 120° în autoclav, cu vapori sub presiune, timp de 15—20 de minute, oferă garanția distrugerii bacteriilor și sporilor. Date foarte valoroase aduce Konrich, care arată că sporii de pămînt sînt distruși în timp de 20 de ore la temperatura de 100°, în 2 ore la 110°, în 15 minute la 115° și în 6 minute la 120°.

Pe baza acestor cercetări, unele farmacopei, apărute recent, nu mai oficializează sterilizarea la 100°, considerîndu-se că nu oferă securitatea necesară în obținerea de preparate sterile.

Farmocopeea română, ed. a VIII-a nu oficializează sterilizarea la 100°, dar prevede următoarele :

„în cazuri speciale se poate folosi și sterilizarea la 100°, timp de 60 de minute".

Această prevedere a Farmacopeei române trebuie înțeleasă în sensul, că, în unele cazuri, soluțiile injectabile au o slabă acțiune bactericidă proprie, datorită substanțelor ce intră în componența lor.

Această prevedere se bazează pe mai multe considerente :

În primul rînd, trebuie să ținem seama că unele soluții injectabile posedă o slabă acțiune bactericidă sau bacteriostatică, datorită substanțelor ce intră în compoziția lor (soluția de sulfatiazol, urotropină, salicilat de sodiu etc.) apoi alte soluții injectabile nu constituie medii favorabile pentru creșterea microorganismelor, datorită unui pH neprielnic sau a unui stabilizant care, de asemenea, poate avea o acțiune antibacteriană.

Dacă în astfel de cazuri sterilizarea se face la temperatura de 100° se cumulează acțiunea bactericidă cu acțiunea căldurii și se pot obține efecte comparabile cu sterilizarea la 120°.

Pentru fundamentarea științifică a prevederilor farmacopeei române, ediția a VII-a, s-au efectuat o serie de studii infectînd experimental soluțiile injectabile cu spori de *B. subtilis* rezistenți timp de 60 de minute la 100° și care sînt distruși prin sterilizarea la 120°, timp de 30 de minute. În acest scop s-au preparat mai multe soluții injectabile, care au fost infectate cu un număr de 10^5 spori microbieni/1 ml.

Soluțiile injectabile astfel contaminate au fost repartizate în fiole de 5 ml și sterilizate după cum urmează :

timp de 15 minute la 100°
„ „ 30 de minute la 100°
„ „ 60 de minute la 100°
„ „ 15 minute la 120° (autoclavare)
„ „ 30 de minute la 120°.

Probele au fost urmărite microbiologic, efectuîndu-se însămînțări la 24, 48 și 72 de ore de la infectarea experimentală, făcîndu-se, de asemenea, numărătoarea de germeni după această perioadă de incubație.

Verificările s-au făcut, atît la probele nesterilizate, cît și la probele supuse sterilizărilor.

S-a însămînțat 0,1 din fiecare preparat (1 000 spori/ml) în mediu de cultură ca : bulion glucozat, bulion glucozat sub parafină Tarozzi și geloză 2% înclinată, verificîndu-se, astfel, sterilitatea sau gradul de infectare, exprimate prin + sau — din tabelul I.

Pentru numărătoarea sporilor viabili s-au diluat preparatele în apă distilată sterilă la 100 și 10 spori pe ml. Cîte 1 ml din aceste diluații s-au repartizat în plăci Petri sterile cu cîte 15 ml mediu sintetic, avînd următoarea formulă : peptonă bacteriologică 15 g, acid glutamic 0,1 g, fosfat monopotasic 0,5 g, fosfat bipotasic 1 g, clorură de sodiu 5 g, glucoză 5 g, agar 10 g, apă la 1 000 (pH mediului este 7,0 după sterilizare). S-a omogenizat pînă la solidificarea mediului.

După termostazie (48 de ore), s-au făcut citirile prin numărarea coloniilor.

Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul I.

Din examinarea tabelului rezultă următoarele :

Soluțiile injectabile de procaină (procaină 1, 2, și 4%) devin sterile după o încălzire timp de 60 de minute la 100° sau 15 minute la 120°.

Procaină 8%, precum și formulele la care se asociază adrelina, acetonbisulfit de sodiu sînt sterilizate la 100° timp de 30 de minute, în aceste cazuri intervenind, probabil, un efect antibacterian al procainei la concentrații mai mari și efectul stabilizanților care au acțiune antibacteriană, ceea ce a permis obținerea unei sterilizări într-un timp mai scurt.

Din datele noastre experimentale rezultă că soluția de procaină 8%, precum și soluțiile la care se adaugă stabilizanți ca bisulfit de sodiu se pot steriliza la 100°, timp de 30 de minute.

Soluția izotonică de clorură de sodiu 0,9% devine sterilă după o încălzire de 60 de minute la o temperatură de 100°, în timp ce soluțiile hipertonice de 10 și 20% devin numai sterile la 120° după 15 minute. După cum vom vedea și în alte cazuri, soluțiile hipertonice necesită temperaturi mai mari pentru omorîrea germenilor decît cele izotonice.

Soluția de iodură de sodiu 10% se poate steriliza la 100° timp de 30 de minute. În acest caz sterilizarea se obține la 100°, datorită acțiunii slab antibacteriene a substanței.

Soluţia de salicilat de sodiu 20% devine sterilă la 100°, timp de 60 de minute, în timp ce soluţia de 5% rămîne sterilă după o încălzire de 30 minute la aceeaşi temperatură. Dacă se asociază stabilizanţi ca bisulfit de sodiu şi acid se însumează şi acţiunea antibacteriană a acestor substanţe la aceea a salicilatului de sodiu şi a căldurii, obţinîndu-se sterilizarea într-un timp scurt, de 15 minute la 100°.

Soluţia de urotropină 25% devine sterilă la 100°, timp de 30 de minute iar cea de 40% se sterilizează după 15 minute la aceeaşi temperatură. În acest caz este foarte evidentă acţiunea cumulată a substanţei cu aceea a căldurii, permiţînd, astfel, omorîrea bacteriilor sporulate într-un timp scurt, la temperatura de 100°.

Soluţii hipertonice de bromură de calciu 10%, clorură de calciu 10 şi 20% devin sterile numai după autoclavarea la 120°, timp de 30 de minute.

Soluţia hipertonică de sulfat de magneziu 20% devine sterilă în aceleaşi condiţii. Aceste date sînt în concordanţă cu cele observate de soluţia hipertonică de clorură de sodiu.

Soluţia injectabilă de H.I.N 2,5% devine sterilă în condiţiile de lucru, la 120°, timp de 15 minute. Tulpina folosită de noi este rezistentă la acţiunea acestei substanţe şi efectul sterilizant se datoreşte numai căldurii.

Soluţiile injectabile de glucoză se obţin sterile prin autoclavare la 120°, iar cea de 40% în datele noastre experimentale s-a obţinut sterilă şi la 100°, timp de 60 de minute.

Soluţia injectabilă de sulfatiazol 20% avînd un pH de 9,4 se obţine sterilă la 100°, timp de 15 minute. Şi aici este un caz tipic de cumulare a acţiunii antibacteriene a substanţei, a mediului neprielnic creat de pH slab alcalin al soluţiei, alături de căldură, ceea ce conduce la sterilizarea, într-un timp scurt, la temperatura de 100°.

Astfel de efecte cumulative se observă şi la soluţiile de pentetrazol 10% simplu şi cu efedrină, care devin sterile la 100°, timp de 30 de minute.

La unele preparate, pH soluţiei are un rol important, creînd medii neprielnice pentru creşterea microorganismelor şi contribuind, astfel, la obţinerea unei sterilizări la temperatura de 100°. Soluţiile de Vitamina B_1, soluţiile de stricnină, morfină şi hidromorfină se obţin sterile după 30 de minute de încălzire la 100°.

CONCLUZII

Datele noastre experimentale fundamentează prevederile Farmacopeei române, care subliniază că în cazuri speciale se poate aplica şi sterilizarea la 100°.

Din analiza rezultatelor noastre se desprind următoarele :

1. Soluţiile injectabile care conţin substanţe cu acţiune bacteriostatică sau slab bactericidă se pot steriliza la 100°, obţinîndu-se rezultate similare cu sterilizarea la 120°.

2. Stabilizanţii folosiţi la realizarea unor preparate injectabile care au acţiune bactericidă cumulează acest efect cu cel al căldurii, permiţînd obţinerea de preparate sterile la 100°.

3. Soluţiile injectabile apoase la un pH acid sau alcalin se pot steriliza la 100°, obţinîndu-se rezultate superpozabile cu cele la 120°.

4. Soluţiile hipertonice trebuie sterilizate numai în autoclav la 120°, tulpinile fiind mai rezistente la acţiunea căldurii în astfel de cazuri.

Rezultă din datele noastre că este necesar un studiu pentru fiecare soluţie injectabilă în parte, folosind, ca în cazul nostru, bacterii sporulate rezistente la 100°, spre a se stabili metoda de sterilizare care oferă garanţie, fără să se generalizeze sterilizarea la 120°, care, în unele cazuri, poate duce la descompunerea substanţei active.

BIBLIOGRAFIE

* * * — *Arzneibuch Dtsch* (DAB VII), 1964.

* * * — Farmacopeea română, ed. a VIII-a, 1965.

* * * Farmacopeea Ufficielle della Republica Italiano, 1965.

KONRICH — Die bakterielle Keimtötung durch Wärme, Desinfektion und Sterilisation durch Wärme, Stuttgart, 1938.

MÜNZEL, BUCHI, SCHULTZ — Galenisches Praktikum, Ed. G. Tieme, Stuttgart, 1959.

* * * — Pharmacopée d'état de l'U.R.S.S., 1961.

* * * — Pharmacopée française, 1965.

* * * — Pharmacopée belge, V, 1962.

* * * — Pharmacopeea nordica, ediţia Danica, 1963.

SANDELL E., e M. SANDHOM — *Standard Methods Min. Chem.* 1964, nr. 1, p. 61—73.

SCHOU S. A. — *Farmacia (Bucureşti)* nr. 21, p. 97, ref. *Schweiz. Apoth. Ztg*, vol. 85, p. 207, (1948)

Articol intrat în redacţie 17.IV.1967.

Indicele de clasificare: 615.417.2:614.48

FARMACIA
vol. XVI, nr. 12, anul 1968

Despre reactivitatea derivaţiilor N, N'—di—(piperidin-acil)-piperazinei în reacţia de cuaternizare

S. GROSZKOWSKI

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de farmacie, Lodz, Polonia

Sărurile cuaternare ale derivaţilor disubstituiţi ai piperidin-acil-piperazinei au făcut obiectul preocupărilor noastre (1—6), deoarece unii dintre aceşti compuşi au puternice proprietăţi curarizante, făcîndu-i apţi pentru introducerea în terapeutică (7—8).

În cadrul lucrărilor efectuate, pentru obţinerea sărurilor cuaternare ale derivaţilor de mai jos, au fost observate comportări diferite ale acestor compuşi în reacţiile cu iodura de metil şi de etil, precum şi cu bromura de benzil (3, 4).

Au fost supuşi reacţiilor de cuaternizare următorii compuşi:

1. N, N'—di(piperidinacetil) — piperazina;

$$C_5H_{10}N-CH_2CO-NC_4H_8N-OC-CH_2NC_5H_{10} \qquad (I).$$

2. N,N'—di—(2—piperidinpropionil)—piperazina:

$$C_5H_{10}N-CH(CH_3)CO-NC_4H_8N-OC-(CH_3)CHNC_5H_{10} \qquad (II).$$

3. N,N'—(3—piperidinpropionil)—piperazina:

$$C_5H_{10}N-CH_2CH_2CO-NC_4H_8N-OC-CH_2CH_2NC_5H_{10} \qquad (III).$$

4. N, N'—di—(3—piperidinbutiril)—pipe razina:

$$C_5H_{10}N-CH(C_2H_5)CO-NC_4H_8N-OC(C_2H_5)CH-NC_5H_{10} \qquad IV.$$

5. N, N'—di—(3—piperid—2—metil propionil) piperazina:

$$C_5H_{10}N-CH_2CH(CH_3)CO-NC_4H_8N-OC(CH_3)CH-CH_2NC_5H_{10} \qquad (V).$$

6. N,N'—di—(3—piperidinbutiril) piperazina:

$$C_5H_{10}N-CH(CH_3)CH_2CO-NC_4H_{10}N-OC-CH_2(CH_3)CH-NC_5H_{10} \qquad (VI).$$

Trebuie subliniat că mediul de reacţie este un factor foarte important. Dintre solvenţii încercaţi: etalonul anhidru, acetona, nitrometanul şi acetonitrilul, reacţiile decurg cel mai favorabil în ultimii trei, care pot fi consideraţi ca solvenţi tipici dipolari aprotici. În etanolul anhidru cuaternizarea unor compuşi cu bromură de benzil se face foarte greu, iar la alţii deloc (3), ceea ce ar putea constitui chiar o indicaţie despre reactivitatea lor. În acetonitril reacţia are loc repede, însă din cauza solubilităţii compusului cuaternar în acest solvent nu poate fi prins momentul începutului formării sării cuaternare, iar la izolarea produsului de reacţie pot avea loc pierderi. Acelaşi avantaj îl prezintă şi nitrometanul. Din acest punct de vedere, cea mai potrivită a fost acetona, în care sărurile cuaternare au solubilitate neglijabilă, ceea ce a făcut ca acest solvent să fie în mod special indicat pentru determinarea vitezei de cuaternare.

Dintre agenţii de cuaternizare, cel mai reactiv a fost iodura de metil, apoi iodura de etil.

Toţi compuşii au fost transformaţi uşor în săruri cuaternare, cu ajutorul acestor halogenuri. Unii (III, V), au reacţionat chiar la rece.

În ceea ce priveşte bromura de benzil, s-a putut observa o diferenţiere însemnată a reactivităţii derivaţilor piperidinoacil-piperazinici. Acest lucru se datoreşte, fireşte, structurii halogenurii — agentului cuaternizant — precum şi structurii agentului nucleofil — compuşilor cuaternizanţi. Luînd în consideraţie că mecanismul de reacţie, în condiţiile experimentale, nu poate fi altul decît SN_2, decurgînd, deci, printr-o stare de tranziţie, este evident că mai puţin reactivă şi mai voluminoasă, bromura de benzil (1) cu unii dintre derivaţi (II, VI), care prezintă o anumită structură sterică, reacţionează foarte greu sau chiar deloc. Aceste diferenţe în reactivitate, observate cu prilejul cuaternizării cu bromură de benzil a compuşilor examinaţi, sînt mai evidente cînd în mediul de reacţie se adaugă mici cantităţi de apă (2—8%). În aceste condiţii pot avea loc, concomitent, două reacţii : combinarea bromurii de benzil cu componenta aminică, ducînd la săruri cuaternare şi hidroliza bromurii de benzil, depinzînd de durata reacţiei, care conduce la formarea acidului bromhidric şi mai departe a bromhidraţilor.

Am putut constata că produşii I, III, IV şi V, care reacţionează repede, dau brombenzilaţii respectivi.

Dimpotrivă, compuşii II şi VI, care reacţionează greu şi în solvenţii anhidri, formează săruri cuaternare, după mai multe ore de încălzire ; în mediul conţinînd cîteva procente de apă se transformă în bromhidraţi (10).

Pentru a completa aceste cercetări, în lucrare ne-am propus determinarea vitezei de cuaternizare a derivaţilor piperidin-acil-piperazinei, cu ajutorul bromurii de benzil.

Reacţiile au fost conduse în acetonă anhidră, în care sărurile cuaternare sînt, practic, insolubile şi precipită pe măsura formări lor, ceea ce a permis evaluarea cantităţii formate în unitatea de timp.

Pentru fiecare produs a fost notat momentul în care a început precipitarea compusului cuaternar în balonul de reacţie şi cantitatea a fost exprimată în procente faţă de cantitatea teoretică. Cifrele reprezintă media a trei determinări. Rezultatele obţinute sînt redate în tabelul I.

Tabelul I

A	B	C							
		0,25	0,5	1	2	4	20	40	60
I	1,5	—	—	—	23	42	94	93	—
II	13	—	—	—	—	—	6	38	54
III	0,0125	93	97,6	97	98,7	—	99,2	—	—
IV	2,75	—	—	—	—	37	81	92	—
V	0,3	—	41	73	94	97	98,4	—	—
VI	7	—	—	—	—	—	44	61	74

A = numărul compusului; B = începutul precipitării sării cauternare după timpul de încălzire în ore; C = procentul de sare cuaternară obţinută după timpul de încălzire în ore.

Din datele cuprinse în tabelul I, rezultă că viteza transformării produşilor în săruri cuaternare cu ajutorul bromurii de benzil scade în ordinea : III, V, I, IV, şi II.

Este interesant de menţionat valoarea bazicităţii derivaţilor piperidin-acil-piperazinici în raport cu piperidina, exprimată prin jumătatea potenţialului de neutralizare, întrebuinţînd ca solvent acetonitrilul (10). Bazicitatea scade în ordinea : piperidină — 270, VI—108, III—93, V—88, II—82, I—80, IV—78. Trebuie arătat modul în care efectele inductive contrare, reprezentate prin gruparea amidică (—I) şi grupele alchilice (II), influenţează gradul de bazicitate al azotului piperidinic. Gruparea amidică în poziţie α scade bazicitatea prin micşorarea densităţii electronilor azotului piperidinic, pe cînd grupările alchilice în această poziţie o măresc, făcîndu-l mai bazic. De aceea compusul VI este mai bazic decît III şi V, iar II mai bazic decît I. Greu de înţeles este bazicitatea relativ slabă a compusului IV, care ar trebui să fie mai mare decît a derivaţilor II şi I, deoarece efectul + I al grupei etil este mai mare decît al grupei metil.

S-ar putea presupune că această comportare se datoreşte unei solvări mai grele a compusului IV, ceea ce micşorează bazicitatea (11, 12). Acelaşi lucru se poate spune

și despre bazicitatea mai scăzută a compusului V față de III. În acest caz gruparea metil în poziția β, printr-un efect inductiv, ar trebui cel mult să contracareze efectul grupării amidice și, în consecință, să mărească bazicitatea, nu s-o micșoreze.

Din comparația vitezei de cuaternizare cu bazicitatea, reiese că ele sînt proporționale, cu excepția produșilor VI și II. Această comportare se datorește, firește, unei împiedicări sterice. produse de gruparea metil, legată de atomul de carbon α, față de azotul piperidinic. Mai mult, am constatat că N,N'-di-(2-piperidin-2-metil-propionil)-piperazina :

$$C_5H_{10}NC(CH_3)_2CONC_4H_8NOC(CH_3)_2CNC_5H_{10} \quad (VII),$$

care are două grupări metil în poziția α față de azotul piperidinic, nu formează sare cuaternară, iar valoarea bazicității, în comparație cu a celorlalte produse, este joasă, fiind 77. Din aceste motive, bromura de benzil, mai voluminoasă, are acces greu la azotul piperidinic al compușilor II și VI sau accesul este împiedicat în cazul compusului VII și reacția este mult întîrziată sau nu are loc.

Din cercetările efectuate rezultă că doi factori interdependenți — bazicitatea și structura chimică — influențează mersul reacției de cuaternizare a derivaților piperidin-acil-piperazinici cu bromura de benzil.

Structura compușilor și mai ales efectele sterice predomină.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Toate experiențele au fost conduse riguros în aceleași condiții : 0,005 moli din compuși (1,69 g I ; 1,82 g II și III ; 1,96 g IV, V și VI) au fost încălziți la reflux cu 0,025 moli (4,28 g), bromură de benzil, proaspăt distilată, în 50 ml acetonă anhidră. A fost notat timpul cînd sarea cuaternară a început să precipite la cald. După perioade de timp stabilite, conținutul balonului a fost filtrat, avînd grijă ca precipitatul să fie adunat cantitativ pe filtru. După spălare cu acetonă anhidră și uscare, produsul a fost cîntărit. Fiecare experiență a fost repetată de trei ori pentru aceeași perioadă de încălzire. În soluțiile acetonice, după filtrare și spălare, s-a controlat, prin precipitare cu eter anhidru, conținutul de sare cuaternară, care a fost neglijabil.

BIBLIOGRAFIE

1. GROSZKOWSKI S. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, vol. 11, p. 489.
2. GROSZKOWSKI S. — *Roczniki Chem.*, 1964, vol. 38, p. 229.
3. GROSZKOWSKI S. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, vol. 15, p. 145.
4. GROSZKOWSKI S., SIENKIEWICZ J. — *Ann. Pharm. franç.*, 1967.
5. GROSZKOWSKI S., HASZTAR H. — *Ann. Acad. Med. Lodz*, 1967.
6. GROSZKOWSKI S., HASZTAR H. — *Chem. Anal.*, 1967.
7. CIBORSKA H. — *Arch. int. Pharm.* 1965, vol. 154, p. 382.
8. CIBORSKA H., ZIEMSKA H. — *Arch. inter. Pharm.*, 1967, vol. 165, p. 430.
9. CIBORSKA H. — *Dissert. Pharm. Pharmacol.* 1967.
10. GROSZKOWSKI S. — *Bull. Acad. polon. Sci. Série Sci. Chim.*, 1968 (sub tipar).
11. BRIEGLEB G. — *Z. Elektrochem.*, 1949, vol. 53, p. 350.
12. PEARSON H G., VOGELSONG D. C. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, vol. 80, p. 1 038.

Articol intrat în redacție la 23.V.1968.

Indicele de clasificare : 615.711.481

RÉSUMÉ

S. Groșzkovski — SUR LA RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS N,N'-DI-(PIPÉRIDIN-ACYLE)-PIPÉRASINE DANS LA RÉACTION DE QUATERNISATION

On a effectué des recherches supplémentaires pour la détermination de la réactivité des dérivés de la pipéridin-acyle pipérasine. On a utilisé la détermination de la vitesse de leur quaternisation avec le bromure de benzyle. La vitesse de la quaternisation des six dérivés a été mesurée sur la base même de la formation quaternaire, insoluble dans le milieu d'acétone anhydre. On a constaté, en général, une proportionnalité entre la basicité des composés soumis à la quaternisation et la vitesse de réaction. Font exception les dérivés ayant le groupement méthylique lié à l'atome de carbone par rapport à l'azote representant le centre de réaction. Deux groupements méthyliques dans cette position inactivent le composé vis-à-vis du bromure de benzyle. Il en résulte que les effets stériques ont un rôle plus important que la basicité et que la réactivité de la composante nucléophile.

ZUSAMMENFASSUNG

S. Groşzkovski — ÜBER DIE REAKTIVITÄT VON N.N'-DI-(PIPERIDIN ACYL)-PIPERAZINDERIVATEN BEI DER QUATERNISIERUNGS-REAKTION

Verf. unternahm zusätliche Untersuchungen zur Bestimmung der Reaktivität von Piperidin-Acyl-Piperazinderivaten. Hierzu fand die Methode der Messung der Quaternisierungsgeschwindigkeit derselben mit Benzylbromid Anwendung. Die Quaternisierungsgeschwindigkeit der sechs Derivate wurde auf der Grundlage der quaternären Ausbildung an sich die in wasserfreiem Azetonmediul unlöslich ist, gemessen. Im allgemeinen wurde eine Proportionalität zwischen der Basizität der der Quaternisierung unterzogenen Verbindungen und der Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt. Ausgenommen werden die Derivate, bei denen die Methylgruppe an das Alpha-Kohlenstoffatom gebunden ist, gegenüber dem den Reaktionsmittelpunkt darstellenden Stickstoff. Zwei Methylgruppen in dieser Stellung inaktivieren die Verbindung gegenüber dem Benzylbromid. Daraus ergibt sich, dass die Stereoeffekte eine wichtigere Rolle spielen als die Basizität und die Reaktivität der nukleophilen Komponente.

SUMMARY

S. Groşzkovski — ON THE REACTIVITY OF N.N'-DI (PIPERIDINE-ACYL)-PIPERAZINE DERIVATES IN THE QUATERNATION REACTION

Supplementary studies were carried out for the estimation of the reactivity of piperidine-acyl-piperazine derivatives. The author employed a method evaluating the speed of their quaternation with benzyl-bromide. The speed of quaternation of the six derivatives was determined on the basis of the quaternary formation itself, insoluble in the anhydrous acetone medium. In general, a proportionality was observed between the basicity of compounds undergoing quaternation and the speed of the reaction. An exception to this rule were the derivatives with a methyl group connected tot he carbon atom, in relation with the nitrogen, representing the reaction center.

Two methyl groups in this position inactivate the compound to benzyl-bromide. It results that steric effects have a more important role than basicity and the reactivity of the nucleaphyllic component.

РЕЗЮМЕ

С. Грошковски — О РЕАКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ N, N' — ДИ-(ПИПЕРИДИН-АЦИЛ)-ПИПЕРАЗИНА ПРИ РЕАКЦИИ КВАТЕРНИЗАЦИИ

Автор производил дополнительные исследования для определения реактивности производных пиперидин-ацил-пиперазина. Был использован метод измерения скорости кватернизации этих производных с применением бромистого бензила. Скорость кватернизации полученных 6 производных измерялась на основании кватернального образования производных нерастворимых в среде безводного ацетона.

Вообще, была установлена пропорциональность между щелочностью производных, цодвергнутых кватернизации и скоростью реакции. Из этого правила исключение составляют производные, метиловая группа которых связана с альфа атомом углерода по сравнению с азотом, представляющим собой центр реакции. Две метиловых группы в этом положении инактивируют производное в отношении бромистого бензила. Отсюда следует, что стерический эффект играет более важную роль, чем щелочность и чем реактивность нуклеофильного компонента.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 12, anul 1968

Contribuţii la studiul farmacognostic al plantei *Echium Rubrum Jacq*

EUG. CONSTANTINESCU, VIORICA ISTUDOR, GEORGETA RÎNDAŞU, MARIANA AGRIGOROAIEI, S. FORSTNER

Laboratorul de farmacognozie şi microbiologie, Facultatea de farmacie Bucureşti

În ultimul timp, plantele din familia *Borreginaceae* preocupă pe cercetători, deoarece s-a constatat prezenţa alcaloizilor 1-metil-pirolizidinici (3) cu proprietăţi antineoplazice şi hepatotoxice (2), precum şi a alantoinei, care, stimulînd formarea unui ţesut granular sănătos, accelerează procesul de vindecare şi spitalizare. Fiind un foarte bun keratolitic utilizat în dermatologie şi în tratamentul ulcerelor gastrice (4, 11, 13), justifică acţiunea cicatrizantă menţionată pentru unele specii în medicina populară (1, 5—10).

Pe baza acestor considerente, ne-am propus să luăm în studiu planta *Echium rubrum Jacq.*, întrucît este utilizată de popor sub formă de infuzie în afecţiunile cutanate, datorită proprietăţilor sale cicatrizante. Apropierea taxonomică a acesteia de *Echium vulgare L.*, boraginacee în care recent au fost evidenţiate alantoina (6, 9) şi proprietăţile sale antimicrobiene (16), ne-a orientat cercetările noastre în vederea stabilirii similitudinii acestor două specii şi din punctul de vedere al acţiunii lor.

*

Echium rubrum Jacq., cunoscută în popor sub numele de cap roşu de viperă (12, 15, 17), este o boraginacee bianuală, întîlnită deseori în cîmpia de stepă, mai rar pe straturile calcaroase, pînă în regiunea montană. Se întîlneşte, de asemenea, în luminişurile de pădure, în fîneţele colinelor aride, prin tufişuri, în toate regiunile ţării noastre.

Planta ierbacee de 30—90 cm înălţime, cu tulpina neramificată, pubescentă şi striată longitudinal. Frunzele liniar-lanceolate, cu peri setiformi şi peri scurţi, moi, în funcţie de poziţia lor pe tulpină, sînt scurt peţiolate sau descendente. Inflorescenţa, formată din flori colorate în roşu închis, este un racem de panicule. Fructele sînt nucule verucoase.

Literatura de specialitate consultată neincluzînd nici un studiu referitor la compoziția chimică a acestei specii, ne-am propus, în primul rînd, identificarea și dozarea alantoinei.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ca material de studiu am folosit partea aeriană înflorită și rădăcina speciei *Echinum rubrum Jacq.*, recoltată din pădurea Cernica, în iulie-august 1965, în momentul înfloririi. Uscarea am realizat-o în aer liber la 45—50°.

Examenul microscopic întreprins ne-a arătat că structura secundară a rizomului se caracterizează printr-o zonă sclerificată redusă a lemnului secundar. Tulpina prezintă o structură secundară radiară și peri setiformi unicelulari. Frunza, cu o structură eterogen asimetrică, are fasciculul liberolemnos colateral înconjurat de un periciclu sclerificat. În acest caz, perii tectori unicelulari, setiformi de pe ambele epiderme sînt mai dezvoltați decît cei de pe tulpină. În toate organele plantei lipsește oxalatul de calciu.

Decelarea alantoinei în toate organele speciei studiate am realizat-o folosind reacția Adamkievicz-Hoppkins-Colle (14). În acest scop, am preparat infuzii 10% din rădăcină, tulpină, frunze și flori. Am luat în lucru, din fiecare soluție extractivă, cîte 2 ml, la care am adăugat 0,05 g peptonă, care, prin ușoară încălzire, am adus-o în soluție. După răcire, la baza eprubetei am introdus un volum egal de acid sulfuric concentrat. După 3—4 ore, la zona de separație a celor două faze a apărut un inel violet, care, cu timpul, difuzează în faza apoasă. Alantoina, în prezența acidului sulfuric concentrat, succesiv se scindează hidrolitic, cu formarea de acid alantoic, care conduce la uree și acid glioxilic. Acesta, în prezența triptofanului din peptonă, formează inelul violet caracteristic.

Cu ajutorul acestei reacții, am putut identifica alantoina în toate organele plantei luate în studiu.

Pentru verificare am utilizat cromatografia ascendentă pe hîrtie Schleicher-Schull 2 040 b, folosind ca fază mobilă sistemul de solvenți n-butanol-acid acetic-apă (4:2:2), revelarea realizînd-o cu p-dimetil-aminobenzaldehidă soluție 1% în acid clorhidric normal, urmată de uscarea la aer liber și menținerea cromatogramei, timp de 5 minute, în etuvă la 50°.

Soluția extractivă care ne-a servit la cromatografiere am obținut-o din 20 g parte supraterestră, pe care am extras-o cu apă la cald, pînă ce reacția Adamkievicz-Hoppkins-Colle a devenit negativă. Soluțiile extractive reunite le-am defecat cu soluție 5% acetat de plumb, excesul de plumb l-am îndepărtat cu hidrogen sulfurat, iar acidul acetic, prin spălare cu eter etilic. Prin concentrarea sub presiune redusă a soluției astfel purificate pînă la consistență siropoasă și apoi prin dizolvarea rezidului în cantitate minimă de metanol la 35°, am obținut soluția pe care am cromatografiat-o folosind ca etalon alantoina pură, izolată anterior din rădăcină de *Symphytum officinale L.* (5), cu p.t. = 239—240°. Spoturile galben-citrin, atît în cazul alantoinei pure, cît și în cazul soluției cercetate cu Rf = 0,78 ne îndreptățesc să afirmăm că în *Echium rubrum Jacq.* se găsește alantoina.

Pe baza acestor considerente, am procedat apoi la izolarea alantoinei din partea supraterestră, epuizînd planta la cald cu metanol, în prezența oxidului de magneziu (pH = 6,6). Soluția extractivă metanolică am concentrat-o pînă la sicitate sub presiune scăzută, apoi am dizolvat reziduul în

Tabelul I

Tulpina microbiană	Tub martor, tub experimental	Activitatea antimicrobiană	
		Extract fluid din partea subterană	Extract fluid din partea supraterestră
Staphylococcus albus	Tub martor	+	+
	Tub experimental	–	–
Staphyloccocus aureus	Tub martor	+	+
	Tub experimental	+	+
Streptococcus viridans	Tub martor	+	+
	Tub experimental	–	–
Enterococcus	Tub martor	+	+
	Tub experimental	+	+
Bacillus subtilis	Tub martor	+	+
	Tub experimental	–	–
Sarcina lutes	Tub martor	+	+
	Tub experimental	+	–
Proteus vulgaris	Tub martor	+	+
	Tub experimental	+	+
Escherichia coli	Tub martor	+	+
	Tub experimental	+	+
Salmonella typhi	Tub martor	+	+
	Tub experimental	+	+
Shigella flexneri	Tub martor	+	+
	Tub experimental	+	+
Klebsiella pneumoniae	Tub martor	+	+
	Tub experimental	+	+
Pseudomonas aeruginosa	Tub martor	+	+
	Tub experimental	+	+

cantitate minimă de apă clocotindă. După 24 de ore, neobservînd nici un precipitat filtrabil, am defecat soluţia apoasă cu soluţie de 5% acetat de plumb, am înlăturat excesul de plumb sub formă de sulfură, iar acidul acetic prin spălare cu eter etilic. Am obţinut o soluţie apoasă clară, de culoare galbenă, pe care am concentrat-o sub presiune redusă pînă la consistenţă siropoasă, cînd alantoina depune sub formă de mameloane şi granule.

Purificarea acestor reziduri am realizat-o prin tratare succesivă cu apă oxigenată şi alcool etilic, obţinînd cristale mici, prismatice, de alantoină pură, cu p.t. = 239—240°.

Confirmarea identităţii acestei substanţe am realizat-o prin reacţiile: xanthidrol, azotat de mercur, reactiv Schiff, p-dimetil-amino-benzaldehidă în soluţie clorhidrică (reacţia Berenscheen-Wethmann), reactiv Deniges, soluţie 1% clorhidrat de fenil hidrazină şi fericianură de potasiu în mediu de acid clorhidric şi prin reacţia Adamkievicz-Hoppkins-Colle (18).

Determinarea activităţii antimicrobiene am efectuat-o folosind extractele fluide hidroalcoolice din partea subterană şi supraterestră, pe care le-am concentrat sub presiune redusă pînă la îndepărtarea alcoolului.

Pentru cercetarea activităţii antimicrobiene a soluţiilor extractive apoase obţinute, am folosit metoda diluţiilor în medii lichide prin procedeul difuzimetric orizontal, cu rondele de hîrtie de filtru.

Tratarea am efectuat-o pe 12 tulpini microbiene: *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*, *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutes*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Mediul a fost constituit din 100 ml geloză 2% cu pH = 7,4, în care am introdus glucoză 1%, ca indicator utilizînd albastrul de brom-timol. Pentru germenii mai exigenţi (cu necesităţi nutritive complexe) am folosit 100 ml geloză 2% cu pH = 7,4, la care am adăugat glucoză 2%, ser de bou şi acelaşi indicator.

Rezultatele obţinute sînt inserate în tabelul I.

CONCLUZII

1. Prin studiul farmacognozic al plantei *Echium rubrum Jacq.*, am identificat, cromatografic, pentru prima dată, alantoina în toate organele, izolînd-o în stare pură din partea supraterestră.

2. Stabilind totodată acţiunea antimicrobiană a extractelor fluide obţinute din părţile subterane şi supraterestre pe tulpinile germenilor *Staphylococcus albus*, *Streptococcus viridans*, *Bacillus subtilis*, *Sericina lutes*, putem afirma existenţa unei analogii chemotaxonomice între *Echium rubrum Jacq.* şi *Echium vulgare L.*

3. Prezenţa alantoinei şi în această specie de *Echium* alături de *Symphytum sp.*, *Fulmonaris sp.*, *Anhuse sp.*, *Cynoglossum*, *Lithospermum sp.*, *Borago sp.*, permite ca această diureidă să poată fi considerată ca un element chemotaxonomic în caracterizarea familiei Boraginaceae.

BIBLIOGRAFIE

1. ALBULESCU D., LAZĂR M., FORSTNER S. — *Farmacia (Buc.)*, 1964, nr. 12, p. 495.
2. BALIŢKII K. P., VORONŢEVA A. L., KARPUMAS A. M. — Lakarstvenníie rastenia v terapii zlokacestvenîih opuholei, Ed. Zdarovaia, Kiev, 1966, p. 160.
3. BODEA C. — Biochimie vegetală, Ed. Academiei Republicii Socialiste România, vol. III, 1966, p. 2 578.

4. CAHEN R., PERSSONIER A. — *Ann. Pharm. franç.*, 1963, vol. 21, p. 405, 623, 693.
5. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., STĂNESCU M. — *Farmacia (Buc).*, 1959, nr. 7, p. 531.
6. CONSTANTINESCU E., TĂMĂŞDAN L. — *Rev. Sci. med.* 1961, p. 215.
7. CONSTANTINESCU E., ALBULESCU D., FORSTNER S. — *Farmacia (Buc.)* 1961, nr. 9, p. 701.
8. CONSTANTINESCU E.. NEDELESCU P., CIULEI I., STĂNESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1961, nr. 9, p. 285.
9. CONSTANTINESCU E., CIULEI I., STĂNESCU M. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 10, p. 277.
10. CONSTANTINESCU E., PANCIU M. — *Rev. med. (Tîrgu Mureş)*, 1963, nr. 9, p. 275.
11. DELEVILLE M. — *Ind. Parfum. Cosmet.*, 1957, nr. 12, p. 172.
12 HEGI G. — Illustrierte Flora von Mitteleuropa, Ed. A. Pichler's Witwe, Viena, vol. V/3, p. 2 193.
13. LUBOWE I. I., MECCA S. B. — *Riv. ital. Essenze, Profumi*, 1965, vol. 47, p. 85.
14. PSECH R., TRACEY C. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyze, vol. IV, Ed. Springer, Berlin, 1955, p. 120.
15. PANȚU Z. — Plantele cunoscute de poporul român, Ed. Casei şcoalelor, Bucureşti, 1929, nr. 47, p. 263.
16. PETÉR S. M., RACZ G., PETÉR M. — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 11, p. 229.
17. * ** Flora R.P.R., Ed. Acad. R.P.R. Bucureşti, vol. III, 1960, p. 201.
18. ZELLER M. — Etude sur la composition chimique du style de maïs, teză de doctorat, Facultatea de farmacie, Paris, 1937.

Articol intrat în redacție la 24.V.1968

Indice de clasificare : 615.32 Echium Rubrum

RÉSUMÉ

Eug. Constantinesco. Viorica Istudor, Georgeta Rîndaşu, Mariana Agrigoroaiei, S. Forstner — CONTRIBUTION À L'ÉTUDE PHARMACOGNOSTIQUE DE LA PLANITE *ECHIUM RUBRUM JACQ.*

On montre que, grâce à la présence des alcaloïdes l'méthylepirrolidiniques et de l'allantoïne, les plantes de la famille *Boraginaceae* font ces derniers temps l'objet de nombreuses études, pour leurs propriétés antinéoplasiques, hépatotoxiques et kératolytiques.

On souligne que, d'ailleurs, la plante *Boraginacea Echium rubrum Jacq* est utilisée par le peuple dans le traitement des affections cutanées, pour ses propriétés cicatrisantes. En tenant comptes de ces faits, les auteurs ont identifié par chromatographie, pour la première fois, l'allantoïne dans tous les organes et l'ont isolée à l'état pur de la partie supra-terrestre.

En même temps, ils ont mis en évidence l'action antimicrobienne des extraits fluides obtenus des parties souterraines et supra-terrestres sur les souches des germes *Staphylococcus albus, Streptococcus viridans, Bacillus subtilis, Sarcina lutea.* On affirme l'existence d'une analogie chémotaxonomique entre *Echium rubrum Jacq* et *Echium vulgare L.*

La présence de l'allantoïne aussi dans cette espèce d'*Echium*, à côte de *Symphytum sp., Pulmonaria sp., Anthusa sp., Cynoglossum off., Lithospermum sp., Borago sp.*, permet que cette diuréide puisse être considérée comme un élément chémotaxonomique dans la caractérisation de la famille *Boraginaceae.*

ZUSAMMENFASSUNG

Eug. Constantinescu, Viorica Istudor, Georgeta Rîndaşu, Mariana Agrigoroaiei, S. Forstner — ZUM PHARMAKOGNOSTISCHEN UNTERSUCHUNG DER PFLANZE *ECHIUM RUBRUM JACQ.*

Es wird darauf hingewiesen, dass die Pflanzen aus derr Familie der Boraginaceae wegen des Vorhandenseins der l-Methyl-Pyrolisidinalkaloide und von Alantoin in letzter Zeit sehr viel auf ihre antikanzerösen, leberschädigenden und keratolytischen Eigenschaften untersucht werden.

Es wird unterstrichen, dass *Boraginacea Echium rubrum* Jacq übrigens im Volke wegen seiner narbenbildenden Eigenschaften zur Behandlung von Hauterkrankungen

gebraucht wird. Angesichts dieser Tatsachen stellten Verff. erstmalig chromatographisch in allen Organen Alantoin dar und isolierten es in reinem Zustand aus dem oberirdischen Teil.

Gleichzeitig stellten sie die antibakterielle Wirkung der aus den unter- und oberirdischen Teilen gewonnenen flüssigen Extrakte auf *Staphylococcus albus-*, *Streptococcus viridans-*, *Bacillus subtilis-* und *Sarcina lutea-*Stämme fest. Es wird eine chemotaxonomische Analogie zwischen *Echium rubrum Jacq* und *Echium vulgare* L. angenommen.

Das Vorhandenseinsvon Alantoin bei dieser Echium-spezies ausser bei *Symphytum sp.*, *Pulmonaria sp.*, *Anhusa sp.*, *Cynoglossum* off., *Lithospermum sp.*, und *Borago sp.* lässt dieses Diureid als ein chemotaxonomisches Element für die Charakterisierung der Familie der *Boraginaceae* erscheinen.

SUMMARY

Eug. Constantinescu, Viorica Istudor, Georgeta Rîndaşu, Mariana Agrigoroaiei, S. Forstner — CONTRIBUTIONS TO THE PHARMACOGNOSTIC STUDY OF *ECHIUM RUBRUM JACQ.*

It is shown that due to the presence of alkaloids (1-methylpirolidines and alantoine) the plants from the family of *Boraginaceae* have been extensively investigated lately for their antineoplastic, hepatotoxic and keratolytic properties.

The fact is stressed besides, that *Boraginaceae Echium rubrum Jacq* is currently employed by tradition in the treatment of cutaneous disturbances, due to its healing properties. Taking into account these facts, the authors identified by chromatography, for the first time, the presence of alantoin in all the organs of the plant and isolated it, in a pure from, from that part of the plant growing above the earth.

At the same time, they established the antimicrobial activity of fluid extracts obtained from the underground and above ground organs. This antimicrobial activity is manifest in the *Staphylococcus albus, Streptococcus viridans, Bacillus subtilis* and in *Sarcina lutea.* The authors suppose the existence of an chemotaxonomical analogy between *Echium rubrum* Jacq and *Echium vulgare* L.

The presence of alantoin in this species of Echium as well as in *Symphytum sp., Pulmonaria sp., Anhusa sp., Cynoglossum off. Lithosprumum sp., and Borago sp.* allows for the consideration of this diureid as a chemotaxonomic element in the characterization of the *Boraginaceae* family.

РЕЗЮМЕ

Еудж. Константинеску, Виорика Истудор, Джорджета Рындашу, Мариана Агригоройей, С. Форстнер — К ВОПРОСУ ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РАСТЕНИЯ *ECHIUM RUBRUM JACQ.*

В статье указывается, что в результате наличия I-метилпиролидиновых алкалоидов и алантоина в растениях семейства *Boraginaceae* (бурагниковых), эти растения в последнее время являются предметом многих исследований, ввиду их антинеопластических, гепатотоксических и кератолитических свойств.

Подчеркивается, что растение *Boraginaceae Echium rubrum* применяется в народной медицине при лечении кожных заболеваний ввиду обусловливаемого этим растением рубцевания. Из этого, авторы, первыми, при помощи хроматографического метода, установили наличие алантоина во всех органах растения, выделив алантоин в чистом виде из надземной его части.

В то же время, они установили антимикробное действие жидких вытяжек, полученных из над- и подземных частей растения, на штаммы следующих возбудителей: белый стафилококк, зеленящий стрептококк, сенная палочка, желтая сарцина. Авторы утверждают, что существует хемотаксономическая аналогия между *Echium rubrum Jacq* и между *Echium vulgare L.*

Наличие алантоина также и в этом виде *Echium* наряду с *Symphytum sp.*, *Pulmonaria sp.*, *Anhusa sp.*, *Cynoglossum off.*, *Lithosprum sp.*, *Borago sp.*, служит основанием для автора считать этот диуреид хемотаксономическим элементом для характеристики семейства *Boraginaceae*.

Studiul *in vitro* al variaţiilor activităţii glutamic-oxalacetic-transaminazei hepatice şi cerebrale, sub acţiunea amitalului sodic, în funcţie de concentraţie

ŞT. TĂMĂŞDAN, I. FERARU, MATILDA ROSETTI

Lucrare efectuată în laboratorul de Biochimie al Facultăţii de Farmacie

Cercetări anterioare (1:2) au arătat că administrarea intraperitoneală de amital sodic la şobolanii albi determină variaţii ale activităţii glutamic-oxalacetic-transaminazei (GOT) în ficat şi creier.

Aceste variaţii au un aspect net de creştere faţă de normal a activităţii enzimei în homogenatele de ficat, pe cîtă vreme în homogenatele de creier variaţiile sînt mai puţin sistematice, înregistrîndu-se, atît măriri, cît şi scăderi, comparativ cu normalul, ale activităţii glutamic-oxalcetic-transaminazei.

Întrucît metabolismul acidului glutamic are un rol deosebit în metabolismul sistemului nervos, iar activitatea transaminazelor este susceptibilă a fi influenţată de un număr relativ mare de medicamente cu acţiune pe sistemul nervos central, precum şi alte acţiuni, ne-am propus a încerca să aducem unele precizări cu privire la mecanismul prin care amitalul sodic influenţează activitatea glutamic-oxalacetic-trasaminazei hepatice şi cerebrale.

În acest scop, am efectuat cercetări privind variaţiile activităţii transaminazice în creierul şi ficatul de şobolan *in vitro*, deci în afara oricărui control nervos sau umoral al biosintezei şi activităţii acestor enzime.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

MATERIALE ŞI METODE

Experimentările au fost efectuate 1 : 20, în tampon fosfat pH = 7,4 din ficatul şi creierul de şobolan alb Wistar. Volume adecvate din aceste homogenate au fost puse în contact cu volume egale de soluţii de amital sodic în soluţie clorurosodică izotonică în concentraţiile 0,015 mg, 0,15 mg, 15 ; 150 ; 1 500 mg%.

Contactul dintre homogenat şi soluţiile de amital sodic a fost menţinut la 37°, sub agitare, timp de 2 ore.

În aceste homogenate tratate cu amital sodic de diverse concentraţii, precum şi în homogenate martor, supuse aceloraşi operaţii, dar în absenţa amitalului, s-a făcut determinarea activităţii glutamic-oxalacetic transaminazei din ficat şi creier.

DETERMINAREA ACTIVITĂŢII GLUTAMIC-OXALACETIC-TRANSAMINAZEI HEPATICE

Pentru determinarea glutamic-oxalacetic transaminazei s-a utilizat metoda Tonhasy-White-Umbreit (3) modificată de Richards (4). S-a lucrat cu homogenat de ficat în tampon fosfat, cu pH = 7,4, substratul donor de grupări amine fiind acidul aspartic, iar acceptorul fiind acidul α-cetoglutaric.

Acidul piruvic format după tratarea cu citrat de anilină se dozează cu 2,4-dinitrofenilhidrazină, în mediu toluenic şi în prezenţă de hidroxid de potasiu alcoolic. Coloraţia rezultată a fost evaluată colorimetric, în comparaţie cu un etalon de piruvat, utilizîndu-se un fotometru OFH-1 tip I.O.R.

DETERMINAREA ACTIVITĂŢII GLUTAMIC-OXALACETIC-TRANSAMINAZEI CEREBRALE

Pentru determinarea glutamic-oxalacetic-transaminazei cerebrale a fost utilizată tot metoda Tonhasy-White-Umbreit, modificată de Richards şi adaptată pentru ţesutul cerebral şi principial similară metodei descrise anterior pentru ţesutul hepatic.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele privind variaţiile activităţii glutamic-oxalacetic-transaminazei hepatice sub acţiunea amitatului sodic în diferite concentraţii sînt prezentate în tabelul I şi în graficul din fig. 1.

Tabelul I

Variaţiile activităţii GOT hepatice sub acţiunea amitalului sodic, în funcţie de concentraţie (mg piruvat 0,1 g ţesut)

Concentraţia soluţiei amital Na	Martori	0,015 mg%	0,15 mg%	1,5 mg%	15 mg%	150 mg%	1500 mg%
mg. piruvat/0,1 g. ţesut	0,330	0,339	0,336	0,332	0,348	0,352	0,380

Rezultatele privind variaţiile activităţii glutamic-oxalacetic-transaminazei cerebrale sub acţiunea amitalului sodic în diferite concentraţii sînt prezentate în tabelul II şi în graficul din fig 2.

Tabelul II

Variațiile activității GOT-cerebrale, sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație (mg piruvat 0,1 g țesut)

Contracția soluției amital Na	Martori	0,015 mg%	0,15 mg%	1,5 mg%	15 mg%	150 mg%	1500 mg%
mg. piruat/0,1 g țesut	0,280	0,304	0,302	0,278	0,278	0,288	0,276

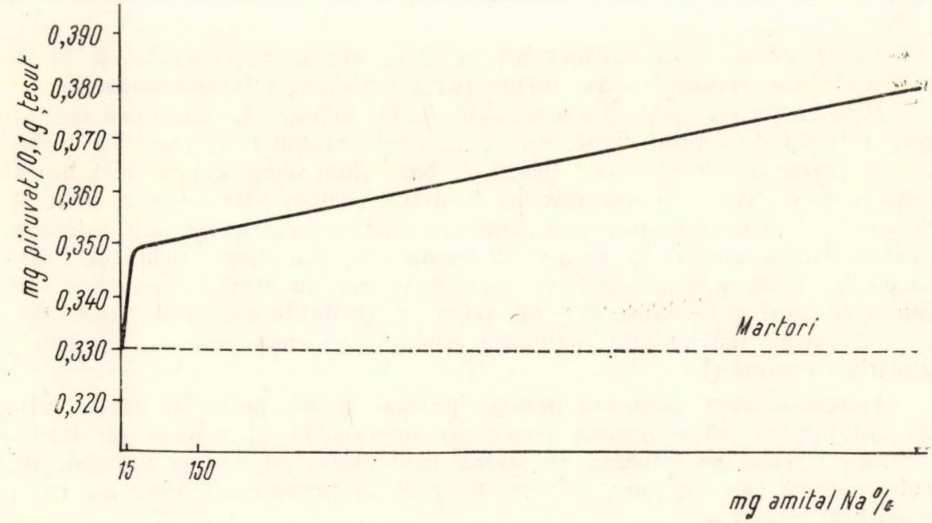


Fig. 1. — Variațiile activității GOT hepatice sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație.

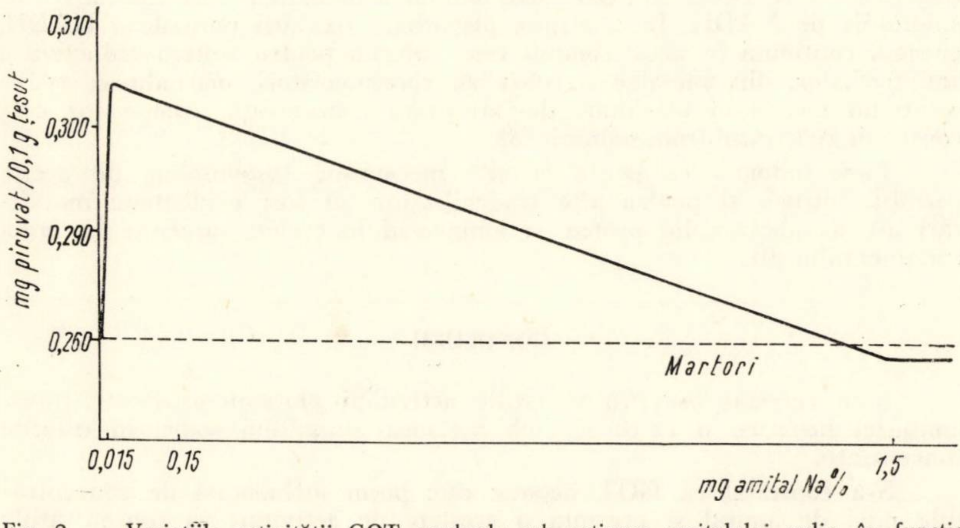


Fig 2. — Variațiile activității GOT cerebrale sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație.

Din compararea datelor obținute, reiese că în prezența amitalului sodic comportarea enzimei din ficat diferă de aceea a enzimei din creier. Astfel, în timp ce glutamic-oxalacetic transaminaza hepatică, la concentrații mici de amital, cuprinse între 0,015 și 1,5 mg% are activități comparabile cu cele normale iar la valori mari, cuprinse între 15 și 1 500 mg% are activități sensibil mai mari, GOT din creier se comportă invers. Are activități mărite în prezența concentrațiilor mici de amital, activitatea revenind la normal la concentrațiile mai mari de drog, cuprinse între 1,5 și 1 500 mg%.

Aceste deosebiri de comportare între enzima hepatică și cea cerebrală sînt greu de explicat ; menționăm însă că și alți autori semnalează astfel de fenomene (5).

În orice caz, este indiscutabil că și în afara organismului și în sisteme acelulare amitalul sodic influențează activitatea transaminazelor.

Prin urmare : creșterea activității GOT hepatic la administrarea intraperitoneală de amital sodic, nu se datorește numai unei măriri a biosintezei apoenzimei, în ficat sau creier pe baza unei complexe reglări hipofizosuprarenale, așa cum s-a pus în evidență pentru alte medicamente, ca reserpina (6). De asemenea, dat fiind că transaminazele nu sînt interesate în catabolizarea amitalului la nivelul țesuturilor, mai ales a ficatului, hidroxilarea lui fiind prima etapă în degradarea lui, în scopul eliminării, mărirea activității transaminazice nu poate fi atribuită nici unei indicații a unei biosinteze mărite sub influența substratului, așa cum se observă în cazul altor enzime (7).

Datele noastre pledează pentru ipoteza că, cel puțin în parte, influența amitatului sodic asupra proceselor metabolice are baze celulare și subcelulare, care se situează în afara controlului nervos și umoral, deși rolul acestora este desigur, important și el în fenomenele care au loc în organismul intact.

Considerăm că un mecanism posibil pentru mărirea activității transaminazelor în prezența amitalului sodic ar fi cel sugerat de unele cercetări mai recente asupra fosforilării oxidative. Amitalul sodic întrerupe lanțul respirator între NAD și FAD, determinînd acumularea unei cantități considerabile de NADH. În condițiile perturbării oxidării normale a NADH, energia conținută în acest compus este utilizată pentru sinteza reductivă a aminoacizilor, din amoniac și cetoacizii corespunzători, mărindu-se, astfel, printr-un mecanism biochimic deviat, însăși concentrația compușilor care constituie substratul transaminării (8).

Fără îndoială că există și alte mecanisme responsabile de aceste variații, întrucît și pentru alte tranchilizante au fost evidențiate modificări ale metabolismului proteic și aminoacid în creier, survenite în urma tratamentului (9).

CONCLUZII

S-au cercetat *in vitro* variațiile activității glutamic-oxalacetic-transaminazei hepatice și cerebrale sub acțiunea amitalului sodic, în diferite concentrații.

S-a constatat că GOT hepatic este puțin influențată de concentrațiile mici de amital și prezintă o creștere de activitate la concentrațiile mari, în timp ce GOT cerebral își mărește activitatea în prezența concen-

trațiilor mici de amital și nu prezintă variații importante față de normal la concentrații mari.

În lucrare se discută mecanismul posibil al fenomenelor observate.

BIBLIOGRAFIE

1. TĂMĂȘDAN ST. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, vol. XV, nr. 10, p. 606—608.
2. FERARU I., ROSETTI M., TĂMĂȘDAN ST. — *Farmacia (Buc.)*, 1967, vol. XV nr. 11, p. 669—678.
3. TONHASY T., WHITE C., UMBREIT G. — *Arch. Biochem. Biophjs.*, 1950, vol. 28, p. 35.
4. RICHARDS S. — *J. Lab. clin. Med.*, 1957, vol. 50, p. 2.
5. MORINO J., NADA H. — *Symp. ter.*, 1963, vol. 30, p. 175—183.
6. WESTERMAN E. D. — Drugs and Enzymes, ed. a II-a, Ed. G. Thieme, Berlin, 1963, p. 381—391.
7. BURNS J. J., CONNEY A. H., KOSTER R. — *Ann. N. J. Acad. Sci.* 1963, vol. 104, p. 881—893.
8. SLATER E. C. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1966, vol. 48, nr. 11, p. 1 151—1 167.
9. CIORBARU R., STROESCU V., ȘTEFLEA D., GHEORGHIU P. — *Fiziol. norm. pat*, 1964, vol. 10, nr. 2, p. 559—562.

Articol intrat în redacție 25.VI.1968.

Indicele de clasificare: 616.36—008.831—092.4

RÉSUMÉ

St. Tămășdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — L'ÉTUDE *IN VITRO* DES VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ DE LA TRANSAMINASE GLUTANIQUE OXALACÉTIQUE HÉPATIQUE ET CÉRÉBRALE SOUS L'ACTION DE L'AMYTAL SODIQUE EN FONCTION DE LA CONCENTRATION

On a étudié *in vitro* les variations de l'activité de la transaminase glutamique-oxalacétique hépatique et cérébrale sous l'action de l'amytal sodique à des concentrations variant entre 0,015 et 1500 mg⁰/₀.

On a constaté que la transaminase glutamique-oxalacétique hépatique est peu influencée par les concentrations réduites d'amytal, mais que son activité augmente en cas de concentrations élevées ; par contre, la transaminase glutamique-oxalacétique cérébrale augmente son activité en cas de concentrations réduites d'amytal et ne présente pas de variations importantes par rapport au niveau normal en cas de concentrations élevées.

On discute le mécanisme possible des phénomènes observés.

ZUSAMMENFASSUNG

Șt. Tămășdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — *IN-VITRO*-UNTERSUCHUNG DER SCHWANKUNGEN DER GLUTAMAT-OXALACETAT-TRANSAMINASEAKTIVITÄT IN LEBER UND GEHIRN UNTER AMITALNATRIUMWIRKUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KONZENTRATION

Verff. erforschten *in vitro* die Schwankungen der Glutamat-Oxalacetat-Transaminaseaktivität in Leber und Gehirn unter Amitalnatriumwirkung bei Konzentrationen, die zwischen 0,015 und 1 500 mg % lagen.

Es wurde festgestellt, dass die Leber-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase durch geringe Amitalmengen nur wenig beeinflusst wird, dass ihre Aktivität aber bei grossen Mengen zunimmt, während die Gehirn-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase ihre Aktivität in Gegenwart geringer Amitalmengen erhöht und bei grösseren Mengen keine bedeutenden Abweichungen von der Norm aufweist.

Im Aufsatz wird der mögliche Mechanismus der beobachteten Erscheinungen erörtert.

SUMMARY

Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — THE *IN VITRO* STUDY OF VARIATIONS IN THE ACTIVITY OF HEPATIC AND CEREBRAL GLUTAMIC-OXALACETIC TRANSAMINASES UNDER THE ACTION OF SODIUM AMYTAL IN RELATION WITH THE CONCENTRATION

The variations of the gluatamic-oxalacetic transaminases from the hepatic and the cerebral tissues were investigated *in vitro*, under the action of sodium amytal in concentrations varying between 0,015 and 1500 mg ‰.

It was found that glutamic-oxalacetic transaminase from the liver was little influenced by low concentrations of amytal but its activity was increased after high doses while cerebral GOT showed an increased activity after low doses of amytal and did not present significant variations from the normal after high doses.

In the study the possible mechanism of the phenomenon is discussed.

РЕЗЮМЕ

Ш. Тэмэшдан, И. Ферару, Матильда Росетти — ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАЦИЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНОЧНОЙ И МОЗГОВОЙ ГЛЮТАМИНОЩАВЕЛЕВОЙ УКСУСНОКИСЛОЙ ТРАНСАМИНАЗЫ *IN VITRO* ПРИ ДЕЙСТВИИ АМИТАЛНАТРИЯ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ

Авторы исследовали *in vitro* вариации активности печеночной и мозговой глютаминощавелевоуксуснокислой трансаминазы при действии амитал натрия в концентрациях от 0,015 до 1500 мг ‰.

Было констатировано, что небольшие концентрации амитал натрия оказывают слабое влияние на активность печеночной глютаминощавелевоуксусной трансаминазы и что большие его концентрации вызывают повышение ее активности, в то время как мозговая глютаминощавелевоуксуснокислая трансаминаза повышает свою активность в присутствии небольших концентраций амитал натрия, а при его больших концентрациях не отмечается значительных вариаций ее активности по сравнению с нормой.

В статье обсуждается возможный механизм отмеченных явлений.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 12, anul 1968

Studiul constituenţilor azotaţi şi lipidici din planta *Sophora Prodani Anders*

NĂDEJDEA PÎSLĂRAŞU

Lucrare efectuată în Laboratorul de farmacognozie, I.M.F.—Bucureşti

În cercetările anterioare (1, 2) am evidenţiat, pentru prima dată, în toate organele plantei *Sophora prodani Anders, (Sophora jauberti Spach. Borza)* rutozid, quercetol, alantoină şi un alcaloid a cărui prezenţă însă nu a putut fi constatată în floare. Antracenozidele le-am decelat numai în rădăcină.

În prezentul articol am urmărit aprofundarea studiului fracţiunii lipidice şi a constituenţilor azotaţi (alantoină, alcaloid).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

În scopul obiectivului propus, am degresat, într-o primă etapă, cu eter de petrol, materialul vegetal luat în studiu, obţinînd astfel, fracţiunea lipidică. Studiul constituenţilor azotaţi (alantoină, alcaloid) l-am efectuat pe soluţia extractivă metanolică, rezultată prin refluxarea acestui material degresat.

STUDIUL FRACŢIUNII LIPIDICE

500 g parte supraterestră a plantei *Sophora prodani Anders* recoltată în perioada de fructificare din poiana Chiurum-Tarla, pădurea Babadag, judeţul Tulcea, în anul 1964, uscată la o temperatură de 45° şi pulverizată (IV), am degresat-o cu eter de petrol. Soluţia extractivă ţinută în prealabil pe sulfat de sodiu sicc., după îndepărtarea eterului de petrol m-a condus la un reziduu sub forma unei pulberi amorfe, pe care am refluxat-o cu acetonă, pentru a separa hidrocarburile de partea steroidică (3).

În acest mod am obţinut o soluţie acetonică ce depune prin răcire un precipitat alb şi o parte insolubilă, care, prezentînd reacţia Liebermann-

Burchard intens pozitivă, am dizolvat-o în cloroform. După îndepărtarea cloroformului, am obținut un reziduu cristalin, din care, prin repetate recristalizări din eter etilic, a rezultat 0,05 g compus cristalizat în formă de ace fine, cu p.t. 115° (fig. 1), de culoare albă-gălbuie, care dă pozitivă reacția Liebermann-Burchard (inel violet), specifică pentru compuși triterpenici (4).

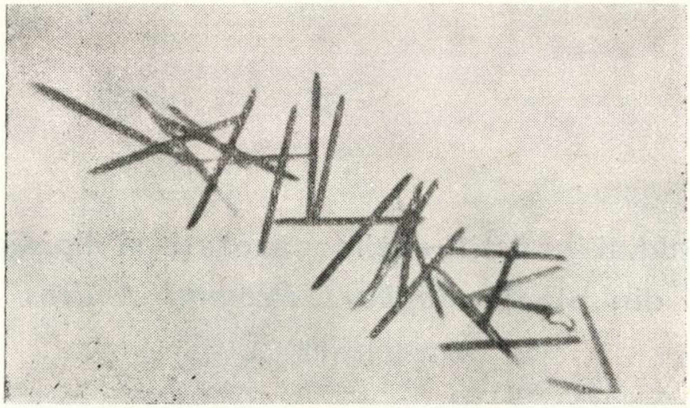


Fig. 1

Precipitatul alb obținut din soluția acetonică l-am separat și l-am recristalizat de repetate ori din acetonă, obținînd 0,60 g compus alb cristalizat, sub formă de paiete sidefoase cu p. t. = 68°.

La analiza elementară cantitativă am constatat :

C = 85,18 %
H = 14,12 %

Formula brută $C_{10}H_{16}$. Greutatea moleculară, determinată prin metoda crioscopică după K. Rest (5), este de 136.

Greutatea moleculară calculată pentru formula brută este de 136,22.

STUDIUL CONSTITUENȚILOR AZOTAȚI

Materialul vegetal degresat l-am extras prin refluxare cu alcool metilic, iar soluția extractivă am concentrat-o sub presiune redusă pînă la îndepărtarea alcoolului.

Din soluția apoasă rămasă de la îndepărtarea alcoolului, defecată cu acetat bazic de plumb, am îndepărtat excesul de plumb cu hidrogen sulfurat și acidul acetic cu eter etilic. Prin concentrarea acesteia sub presiune redusă pînă la consistența siropoasă, am obținut un reziduu cristalin, care a reacționat pozitiv, atît cu reactivii generali pentru alcaloizi, cît și cu reactivul Adamkievici-Hopkins-Colle pentru alantoină (6).

Obținerea fracțiunii alcaloidice din 4/5 ale acestui reziduu am realizat-o prin treceri succesive ale alcaloidului-bază din soluția cloroformică în soluție apoasă acidulată, sub formă de clorhidrat.

Analiza cromatografică (hîrtie Whatman 1, sistem de solvenți metanol, acid acetic, apă distilată 4 ; 0,25 ; 6) (7) mi-a confirmat că fracțiunea alcaloidică rezultată conține un singur alcaloid (R = 0,88, revelant reactivul Dragendorff-Munier) (8).

Purificarea acestei fracţiuni alcaloidice a necesitat, în primul rînd, o refluxare cu etanol absolut în prezenţă de cărbune, urmată apoi de numeroase recristalizări din alcool absolut şi cloroform. Am obţinut, astfel, 0,50 g compus cristalizat în formă de druze cu p.t. 153—154° (Boëtius) (Fig. 2).

Procedeul de extracţie şi purificare folosit, corelat cu proprietăţile fizico-chimice, în special p.t. 154° identic cu cel menţionat în literatura

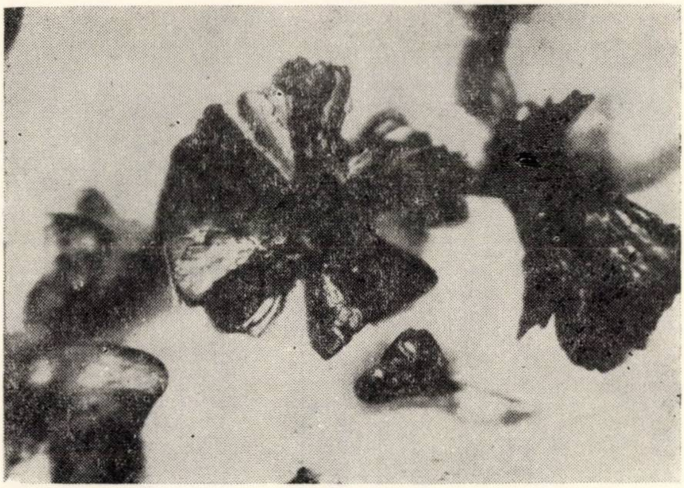


Fig. 2

de specialitate: 153—155° (9, 10), şi mai ales faptul că în amestec cu citisină pură p.t. nu a suferit modificări, m-au condus să conchid că acest alcaloid este citisina.

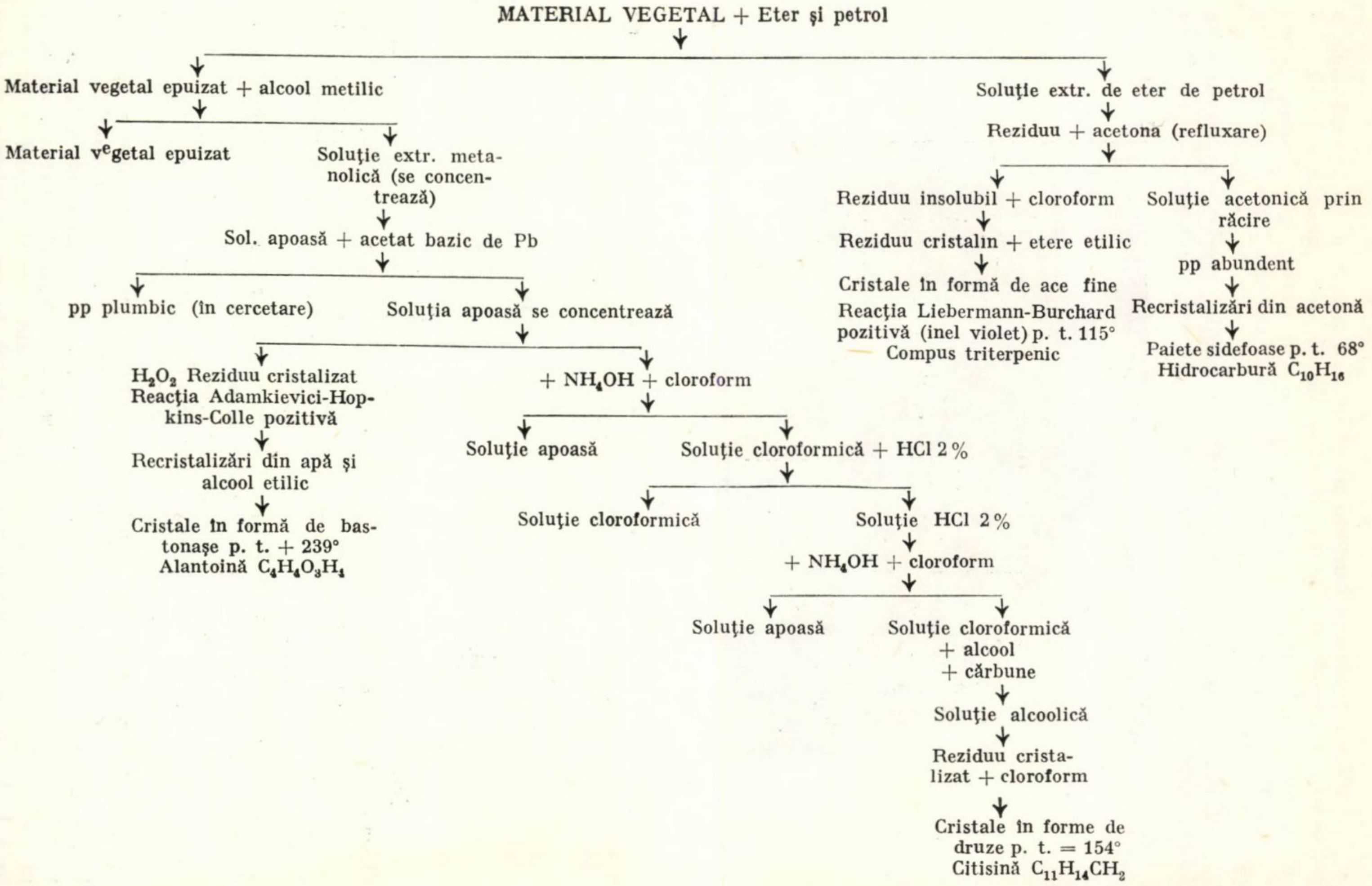
Analiza elementară cantitativă mi-a dat:

Găsit:	Teoretic:
C = 69,40	C = 69,44
H = 7,40	H = 7,42
N = 14,43	N = 14,73
O = 8,77	O = 8,41

Identitatea şi puritatea citisinei-baze izolate am verificat-o prin cromatografie ascendentă (hîrtie Whatman 1, sistem de solvenţi metanol, acid acetic, apă distilată 4 ; 0,25 ; 6), folosind ca etalon soluţia etanolică 0,01% de citisină bază, cînd am obţinut acelaşi $R_f = 0,88$ (revelant reactivul Dragendorff-Munier), atît pentru etalon, cît şi pentru citisina izolată.

Prin electroforeză pe hîrtie Schleicher-Schull 2 043 b, la un curent continuu de 350 V 40 MA, în mediu de acid formic 2N, am putut revela cu reactivul Dragendorff-Munier, după un interval de 2 ore, 2 spoturi de culoare portocalie cu aceeaşi distanţă de migrare: 16 cm pentru citisina izolată şi 16,1 vm pentru citisina bază folosită ca etalon.

În acelaşi scop am preparat derivatul picrolonat: 0,10 g compus alcaloidic izolat l-am refluxat timp de 15 minute cu 20 ml soluţie etanolică saturată cu acid picrolonic. Precipitatul brun depus după răcire l-am separat şi l-am spălat cu eter etilic pentru a îndepărta excesul de acid picrolonic. După trei recristalizări dintr-un amestec de alcool etilic-acetonă 1 : 1, am obţinut un derivat cristalizat sub formă de cristale aciculare


MATERIAL VEGETAL + Eter şi petrol
Material vegetal epuizat + alcool metilic
Material vegetal epuizat
Soluţie extr. metanolică (se concentrează)
Sol. apoasă + acetat bazic de Pb
pp plumbic (în cercetare)
Soluţia apoasă se concentrează
H_2O_2 Reziduu cristalizat Reacţia Adamkievici-Hopkins-Colle pozitivă
Recristalizări din apă şi alcool etilic
Cristale în formă de bastonaşe p. t. + 239° Alantoină $C_4H_4O_3H_4$
+ NH_4OH + cloroform
Soluţie apoasă
Soluţie cloroformică + HCl 2 %
Soluţie cloroformică
Soluţie HCl 2 %
+ NH_4OH + cloroform
Soluţie apoasă
Soluţie cloroformică + alcool + cărbune
Soluţie alcoolică
Reziduu cristalizat + cloroform
Cristale în forme de druze p. t. = 154° Citisină $C_{11}H_{14}CH_2$
Soluţie extr. de eter de petrol
Reziduu + acetona (refluxare)
Reziduu insolubil + cloroform
Reziduu cristalin + etere etilic
Cristale în formă de ace fine Reacţia Liebermann-Burchard pozitivă (inel violet) p. t. 115° Compus triterpenic
Soluţie acetonică prin răcire
pp abundent
Recristalizări din acetonă
Paiete sidefoase p. t. 68° Hidrocarbură $C_{10}H_{16}$

mari, de culoare portocalie, cu p.t. = 269°, foarte apropiat de al picrolonatului de citisină, menţionat în literatura de specialitate (9, 10).

Întrucît concentratul soluţiei apoase defecate a prezentat pozitivă şi reacţia Adamkievici-Hopkins-Colle (6), specifică alantoinei, am tratat a cincea parte din acesta cu H_2O_2 80% (11). Din reziduul cristalin, după repetate recristalizări din apă şi alcool etilic, am obţinut alantoina cristalizată, în formă de bastonaşe (fig. 3), cu p.t. = 238°, identic cu cel

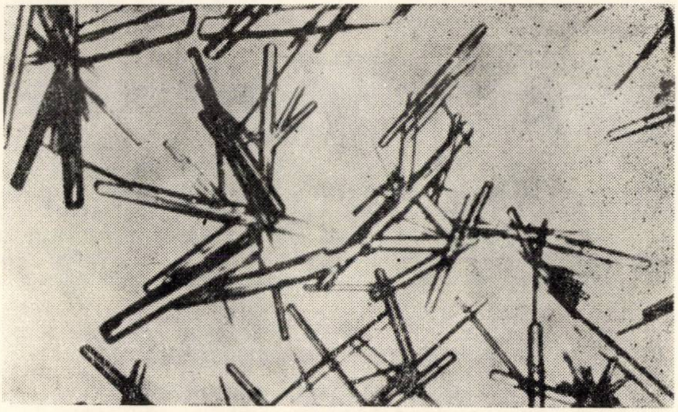


Fig. 3

menţionat în literatura de specialitate 238—239° (12). În amestec cu alantoina pură, p.t. nu a suferit modificări.

Din cercetările menţionate se constată că, printr-o metodă de extracţie originală şi unitară (fig. 4), am reuşit să separ trei fracţiuni : lipidică, apoasă şi un precipitat plumbic în curs de cercetare.

CONCLUZII

Din planta indigenă *Sophora prodani Anders, Sophora jauberti Spach Borza*, folosind un procedeu original şi unitar, am izolat, pentru prima dată, doi compuşi azotaţi : citisina bază, cu p.t. = 154° (derivatul picrolonat p.t. = 269°), şi alantoina, cu p.t. = 238°.

Din fracţiunea lipidică am izolat, pentru prima dată, un compus triterpenic, cu p.t. = 115° şi o hidrocarbură cu p.t. = 68°, a cărei formulă brută am stabilit-o ca fiind $C_{10}H_{16}$.

BIBLIOGRAFIE

1. PÎSLĂRAŞU NADEJDEA, NESTORICĂ-SAFTA ANA — *Farmacia (Buc.)*, 1968, nr. 4, p. 219
2. CONSTANTINESCU E., PÎSLĂRAŞU NADEJDEA, ISTUDOR VIORICA, FORSTNER S. — Alantoina, factor important al acţiunii terapeutice a unor produse vegetale, lucrare depusă la Conferinţa naţională de farmacie, Bucureşti, iunie 1958.
3. CONSTANTINESCU E., G. — Teză pentru obţinerea titlului de doctor în farmacie, Bucureşti. 1941, p. 42.
4. NORMAN R., FORNSWARTH — *J. Pharm. Sci.* 1966, vol. 55, nr. 259, p. 3.
5. FRIEDERICH A. — La pratique de la microanalyse organique quantitative, Ed. Dunod, Paris. 1939, p. 341.
6. SORU E. — Biochimie medicală, vol. 1, Ed. medicală, Bucureşti, 1959, p. 690.
7. GRIGORESCU EM. — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 6, p. 353.

Notă : Mulţumesc şi pe această cale tov. Şleam Elvira pentru microcombustiile efectuate.

8. MUNIER R., MACHEBOEUF N. — *Bull. Soc. Chim.*, 1951, vol. 33, p. 846.
9. BOIT H. — Ergebniese der Alkaloid-Chemie, Ed. Acad. Berlin 1961, p. 177.
10. BODEA C. — Tratat de biochimie vegetală, I/III Ed. Acad. Republicii Socialiste România, Bucureşti, 1966, p. 2 312.
11. CONSTANTINESCU E., PÎSLĂRAŞU NADEJDEA, FORSTNER S. — *Pharmazie*, 1968, vol. 23, p. 34.
12. KAREER W. — Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Ed. Birkhäuser, Basel, Stuttgart, 1958, vol. 12, p. 1 059.

Articol intrat în redacţie : 17.V.1968.

Indicele de clasificare : 615.32 Sophora

RÉSUMÉ

Nadejdea Pislăraşu — ÉTUDE DES CONSTITUANTS AZOTÉS ET LIPIDIQUES DE LA PLANTE SOPHORA PRODANI ANDERS

L'auteur réussit, au moyen d'une méthode d'extraction originale et unitaire, à séparer trois fractions : une fraction lipidique, dont elle a isolé, pour la première fois, un composé triterpénique au p.f. = 115° et une hydrocarbure au p.f. = 68°, ayant la formule brute $C_{10}H_{16}$; une fraction aqueuse, dont elle a isolé — pour la première fois — deux composés azotés : la cystisine — base au p.f. = 154° (dérivé picrolonate, au p.f. = 269°), et l'allantoïne, au p.f. = 238° ; un précipité de plomb en cours de recherche.

ZUSAMMENFASSUNG

Nadejdea Pîslăraşu — UNTERSUCHUNG DER STICKSTOFF- UND FETTSTOFF-BESTANDTEILE DER PFLANZE SOPHORA PRODANI ANDERS

Durch ein eigenes einheitliches Extraktionsverfahren gelingt es Verffasserin drei Fraktionen zu treune, u. zw, eine Lipifraktion von der sie erstmalig, eine Triterpenverbindung mit S.-P. = 115° und einen Kohlenwasserstoff mit S.-P. = 68° absonderte, deren rohe Formel sie als $C_{10}H_{16}$ angibt ; eine wässerige Fraktion, von der erstmalig zwei Stickstoffverbindungen angesondert werden konnten, u.zw eine Zystisinbase mit S.-P = 154° (das Pikrolonatderivat mit S.-P. = 269°) und Alantoin mit S.P.- = 238° ; einen Bleiniederschlag, der sich in Untersuchung befindet.

SUMMARY

Nadejdea Pîslăraşu — STUDY OF LIPIDIC AND NITRATED COMPOUNDS FROM SOPHORA PRODANI ANDERS

The authors achieved, by means of an original Method of extraction, to separate three fractions : lipidic, form which a triterpenic component was isolated for the first time, with a melting point of 115°C ; a hidrocarbure whose general composition was found to be $C_{10}H_{16}$, with a melting point of 68°C and an aqueous component from which two nitrous components were isolated for the first time. These components were cystisine-base, with a melting point of 154°C (whose picrolonate derivative has a melting point of 269°C) and alantoin whose melting point is 238°C.

Another lead precipitate is still under study.

РЕЗЮМЕ

Надежда Пыслэрашу — ИССЛЕДОВАНИЕ АЗОТИСТЫХ И ЛИПИДНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАСТЕНИЯ SOPHORA PRODANI ANDERS

При помощи оригинального и единого метода автору удалось отделить 3 фракции: липидную, из которой автору первому удалось отделить тритерпеновое производное с т. п. = 115° и углеводород с т. п. = 68°, общей формулой которого является $C_{10}H_{16}$ водную фракцию из которой — также автор впервые, выделил 2 азотистых производных: основной цистилин с т.п, = 154° (пикролонатовое производное с Т. п. = = 269°), а также алантоин с Т. п. = 238°, представляющий собой свинцовый осадок, который в настоящее время исследуется.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 12, anul 1968

Mase de umplere

Nota I: Forme farmaceutice pe bază de antibiotice şi chimioterapice în suspensie, folosite în cavităţile tuberculoase osteoarticulare

N. MAXIMESCU, N. OPRESCU

Lucrare efectuată în Farmacia Spitalului de tuberculoză extrapulmonară Bucureşti

În tuberculoza osteoarticulară sau în osteomielită, procesul patologic legat de stadiul de evoluţie al bolii duce la abcese reci sau calde, închise sau fistulizate. Pot fi afectate osul, articulaţia şi ţesuturile învecinate. În produsele patologice sînt identificaţi bacilul Koch, stafilococul sau alţi germeni patogeni.

În aceste afecţiuni, în afară de medicaţia administrată pe cale generală, se asociază şi tratamentul intrafocal, care ajunge să reprezinte o proporţie de 60—70% din utilizarea antibioticelor specifice şi cu sferă largă de acţiune.

Această terapeutică este justificată prin aceea că abcesele şi fistulele au, în general, pereţii fibrosclerozaţi, ceea ce constituie o barieră hematotisulară pentru pătrunderea antibioticelor în aceste locuri.

Concepţia modernă a tratamentului tuberculozei osteoarticulare a determinat pe medicii de specialitate [1] să ceară înlocuirea soluţiilor apoase cu preparate pe bază de antibiotice în concentraţii mari şi cu acţiune prelungită.

Aceste preparate, cărora le-am dat denumirea de „mase de umplere", se introduc în locurile de infecţie (cavităţi tuberculoase sau osteomielitice), după ce acestea au fost vidate sau s-a intervenit chirurgical pentru înlăturarea conţinutului patologic, fiind apoi spălate cu soluţii sterile.

În cazurile cu suprainfecţie, care constituie complicaţii, s-a impus asocierea mixtă dintre un antibiotic specific, cu un altul cu sferă mai largă de acţiune, ţinînd, bineînţeles, cont de indicaţiile antibiogramei.

Pentru aceste considerente, s-a urmărit obţinerea unor preparate de asociere, tuberculostatice cu antibiotice cu spectru larg. Totodată s-a

---

[1] Colectivul medical al Spitalului de tuberculoză extrapulmonară Bucureşti, condus de dr Mihai Priboianu, şef de secţie, director al Spitalului.

căutat și folosirea insolubilității unora dintre ele, pentru a se asigura încetinirea resorbției.

Intervalul de timp de circa 24—48 de ore și uneori 72 de ore de la o puncție la următoarea, impunea un preparat care să acopere o acțiune antimicrobiană bactericidă sau bacteriostatică în perioada sus-amintită. Respectiv se realizează o acțiune medicamentoasă prelungită și se elimină folosirea unor cantități foarte mari de antibiotice. Dintre formulele experimentale redăm numai două pe bază de suspensii, în care au fost asociate Cicloserina-Cloramfenicolul într-una din formule și Etionamida-Neomicina în cealaltă. Ambele, administrate într-un număr suficient de cazuri, au dus la unele concluzii satisfăcătoare.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

A. INTERPRETAREA FARMACO-DINAMICĂ A COMPONENTELOR ASOCIATE

Prin asocierea dintre cicloserină, cloramfenicol în concentrații de 5% și etionamidă-neomicină în aceleași concentrații, se poate obține o activitate antimicrobiană mărită, deoarece intervine o cumulare și un sinergism de activitate.

Determinarea acțiunii bacteriostatice și bactericide.

Felul solubilizării	Soluții	Numărul								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Dilu-								
		1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
În soluție clorosodică izotonică	Cloramfenicol							11,5	+	+
	1,5‰ (1 500 g/ml)		375	±	+	+	++	++	++	++
	Cloramfenicol 1 500 γ/ml								5,4 1,8	
	Cicloserină 500 γ/ml			187 62	±	+	+	++	++	++

Determinările acțiunii bactericide și bacteriostatice bazate pe metoda diluțiilor pe stafilococ auriu sînt redate în tabelul I.

B. INTERPRETAREA TEHNICĂ

Masele de umplere, pentru a corespunde scopului arătat, trebuie să fie realizate pe bază de soluții coloidale, emulsii sau suspensii conținînd concentrații între 5 și 12% substanțe active. În această tehnică s-a ținut cont de următoarele condiții :

— să rămînă omogene pe o durată de 72 de ore, pentru ca substanțele active să aibă contact uniform pe toată suprafața cavitară ;

— să cedeze substanțele active în mod constant în intervalul dintre cele două puncții (administrări) ;

— substanțele insolubile incorporate să aibă o reducere înaintată și uniformă a mărimii particulelor în suspensie ;

— să nu existe interreacții fizice sau chimice nefavorabile între substanțele active și mediul de dispersie ;

— mediul de dispersie să fie bine tolerat de țesut ;

— să fie sterile ;

— tehnica de obţinere a acestor mase de umplere să fie posibilă la nivelul farmaciei de spital.

★

Realizarea unei bune suspensii apoase necesită un agent de suprafaţă şi de udare, care să uşureze înlocuirea interferenţelor solid-aer prin interfeţe solid-lichid.

Frecvent, în practică se foloseşte polisorbatul 80, iar ca mediu de dispersie, un coloid protector hidrofil, care să lege faza continuă a mediului apos cu particulele hidrofobe, realizînd, în jurul acestora, un film interfacial.

Hidrocoloizii mai accesibili unităţilor farmaceutice sînt : carboximetilceluloza, metilceluloza, alcoolul polivinilic etc.

În tabelele II şi III sînt redate comportările cloramfenicolului şi etionamidei în : carboximetilceluloza sodică (fortisim, forte, mitte), solugen M (A.P.F.), polivinilpirolidona, pectina.

În cadrul unui studiu realogic asupra proprietăţilor structural mecanice ale maselor, s-au obţinut unele date asupra măsurii viscozităţii şi a variaţiei acesteia folosind macromoleculele şi concentraţiile indicate.

Determinările s-au făcut cu ajutorul vîscozitorului rotaţional, iar valorile sînt exprimate în „centipoise" (cP) (tabelul II).

Sistemele disperse obţinute sînt suspensii în hidrogelul cu macromolecule ce posedă o reticulaţie în care lichidul medicamentos este adsorbit uşor.

Tabelul I

Metoda diluţiilor germen — stafilococ auriu

tuburilor					Modul de acţiune
10	11	12	13	14	
ţia					
1/1 024	1/2 048	1/4 096	1/8 192	1/16 389	
+	+	+	+	+	Bacteriostatică
++	++	++	++	++	Acţiunea bactericidă
+	+	+	+	+	Acţiunea bacteriostatică
++	++	++	++	++	Acţiune bactericidă

Tabelul II

Nr. crt.	Agenţi de suspensie	Conc. %	pH	cP	Grad de depunere (în ore)						
					1	3	6	12	24	48	72
1	C.M.C. sodică fortissim	1	7,1	70	10	10	9,8	9,6	9,5	9,2	9,1
2	C.M.C. sodică forte	1	7,2	65^{86}	9,9	9,8	9,4	9,2	8,6	8	7,9
3	C.M.C. sodică mitte	1	7,4	34^{67}	9,6	9	8,8	8	7,1	6,5	6,4
4	P.V.P.	10	6	7^{60}	2,3	1,4	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8
5	Pectină	1	3,2	10^{1}	3,1	2,1	1,8	1,2	1,2	1,2	1,2
6	C.M.C. sodică fortissim	0,3									
	Solugen M. (A.P.V). 50	5	6,6	29^{55}	10	8,5	7,4	5,7	4,2	4	3,9

Tabelul III

Suspensia cu Etionamidă 5%

Nr. crt.	Agenți de suspensie	Conc. %	pH	cP	Grad de depunere (în ore)						
					1	3	6	12	24	48	72
1	C.M.C. sodiu fortissim	1	7,1	68	10	9,7	9,5	9,4	9,3	9,2	9,1
2	C.M.C. sodiu forte	1	6,8	64,2	10	9,8	9,6	9,4	9,1	8,5	8,4
3	M.C.	1^{50}	6	62	10	9	8,3	7,4	6,3	6	5,9
4	P.V.P.	10	5,6	7	2,4	1,4	1,1	1	1	1	1
5	Pectină	1	3,8	8,90	1,3	1,1	1,1	1	1	1	1
6	C.M.C. sodiu fortissim	0,3									
	Solugen M (A. P. V.) 50	5	6	29	10	8,5	7,5	6,2	4,5	4	4

Ele au o curgere pseudoplastică clasificată printre lichidele nenewtoniene și care au avantajul de a avea în stare de repaus, o viscozitate superioară celeia în agitare.

Particulele solide sînt divizate la o mărime de finețe convenabile, suspendate într-un hidrogel macromolecular de o concentrație suficientă, asigură consistența și stabilitatea cerută de condițiile aplicării acestor mase.

Cea mai stabilă suspensie se obține cu carboximetilceluloză sodică fortisimă și metilceluloză asociate cu solugen M.

Carboximetilceluloza sodică este ușor solubilă, conferă soluției o ușoară alcalinitate (pH = 7,1—7,4), în concentrații de 1%, este perfect compatibilă cu cicloserina, a cărei stabilitate și activitate maximă se află la un pH ușor alcalin. De asemenea, această macromoleculă nu provoacă reacții secundare cu țesutul și poate fi autoclavată. Unele cercetări arată calitatea pe care o are carboximetilceluloza sodică de a ceda complet substanțele active pe care le încorporează.

Solugen M (A.P.V.) [1], sintetizat la noi în țară în scopuri medicale, este compatibil cu organismul, nu reacționează cu componentele asociate, are un spectru antimicrobian propriu, asigură o bună dispersie a substanței active. Un dozaj uniform de acoperire a cavităților și o acțiune prelungită de resorbție. Asigură, de asemenea, udarea substanțelor hidrofobe. Prin sterilizare termică nu suferă alterări sau descompuneri.

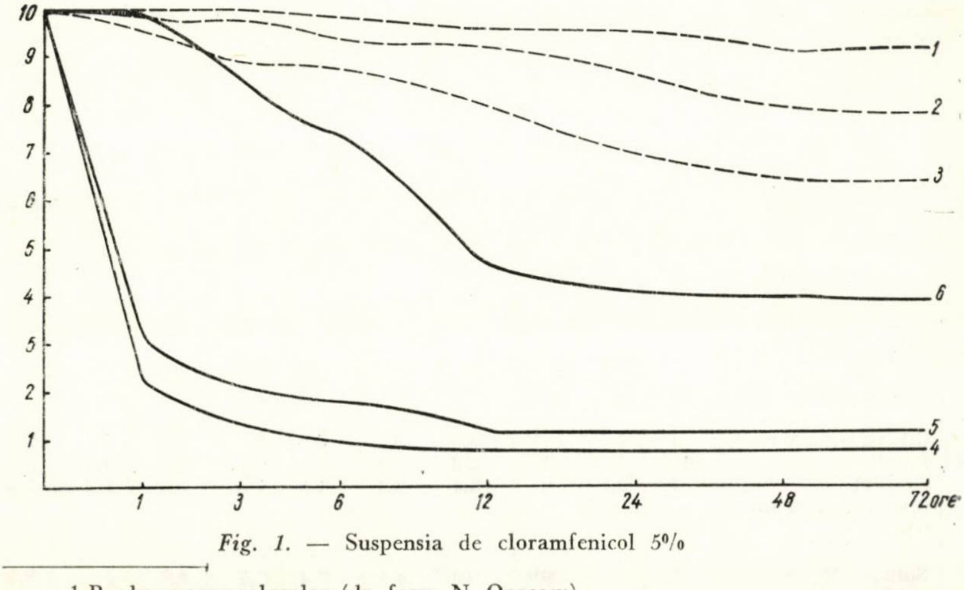


Fig. 1. — Suspensia de cloramfenicol 5%

[1] Produs macromolecular (dr. farm. N. Oprescu).

În formula 2 am înlocuit C.M.C. sodică cu M.C. pentru a se evita intervenția cu neomicină sodică.

Celelalte produse macromoleculare nu au mai fost luate în considerație, din cauza inaccesibilității lor și datorită necompatibilității pe care o au cu țesutul (polisorbatul 80), care, aplicat endobronșic cu substanțe de contrast hidrosolubile, provoacă iritații. În graficele din fig. 1 și 2 este redat timpul de depunere a substanțelor antibiotice în suspensiile respective.

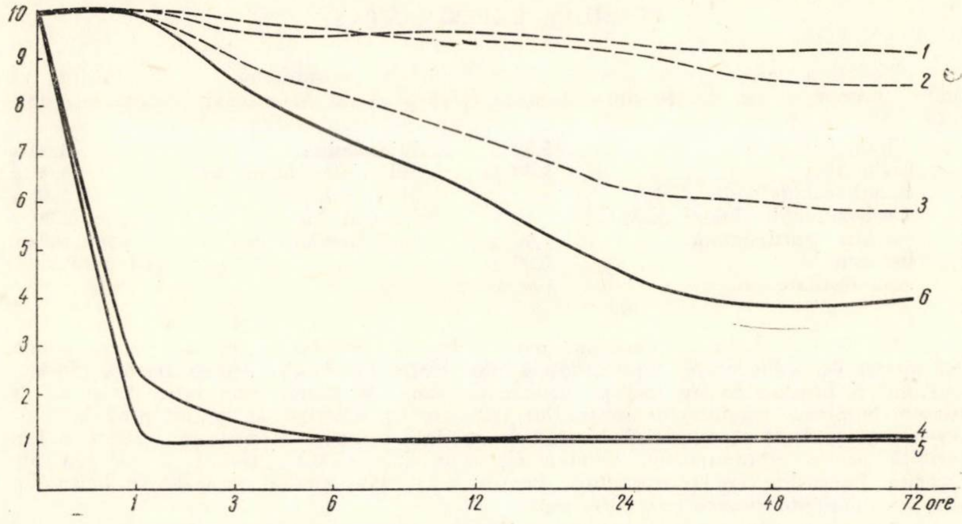


Fig. 2. — Suspensia de etionamidă 5%.

Datele înserate în tabele și grafice, reprezintă o medie de probe care au fost executate în eprubete etalonate și gradate, fiind urmărite la temperatura constantă de 37°, la termostat.

Testarea activității antibiotice *in vitro* este redată în tabelul IV.

Tabelul IV

	Substanțe active insolubile suspensie 5%	Raza de inhibiție pe stafilococ			
		În soluție clorurosodică izotonică		În mediu macromolecular	
		Suspensie	Supernatant	Suspensie	Supernatant
1	Cloramfenicol	12	8	14	10
2	Etionamidă	—	—	3	4
	Solubile 5%	În soluție izotonică clorurosodică		În mediu macromolecular	
3	Cicloserină	8		10	
4	Neomicină	14		15	

Pentru această determinare s-au folosit suspensii separate de cloramfenicol și etionamicidă 5% și soluții separate de cicloserină și sulfat de neomicină 5% în soluție clorurată izotonică și sodiu macromolecular (C.M.C. sodic 1% + solugen M 2% sau metil-celuloză + solugen M).

S-a folosit metoda difuzimetrică în gel prin împregnarea de rondele de hîrtie de filtru % 1,8 cm. în ambele suspensii omogenizate cu soluții și în supernatantele suspensiilor. S-au aplicat pe suprafața mediului însămînțat cu cultură de stafilococ recoltat în spital. Din date reiese mai avantajoasă suspensia în mediul macromolecular care nu diminuează activitatea antibioticelor folosite.

Activitatea antimicrobiană a supernatantului în cazul cloramfenicolului se explică prin solubilitatea antibioticului în cantități mici, conform indicelui de solubilitate respectiv. De asemenea zonele mai mari în prezența macromoleculelor se explică și prin activitatea antimicrobiană proprie pe care o are produsul solugen M., ceea ce scutește de a se mai folosi antiseptice care se adaugă de obicei produselor sterile multidoze și acelora obținute pe cale aseptică.

FORMULE EXPERIMENTATE

Ținînd seama de comportarea fizico-chimică a substanțelor ce sînt folosite ca mediu, precum și de testele microbiologice s-au elaborat și aplicat următoarele formule:

I. Cloramfenicol	5,00 g
Cicloserină	5,00 g
Bicarbonat de sodiu	q.s.
Carboxi-metil celuloză (C.M.C.) sodică (fortissimum)	1,00 g
Solugen M.	2,00 g
Apă distilată ad.	100 ml
pH = 7,5	

II. Etionamidă	5,00 g
Sulfat de Neomicină	5,00 g
Metil celuloză	1,50 g
Solugen M.	2,00 g
Apă distilată q.s. ad	100 ml
pH = 6,5	

S-a urmărit reducerea mărimii particulelor substanțelor insolubile, pentru scăderea vitezei de sedimentare, fapt cunoscut din relația lui Stock. Pentru aceasta cloramfenicolul și Etionamida au fost porfirizate pe placă de sticlă, timp între 30 și 60 de minute. Suspensia substanțelor în mediul respectiv s-a efectuat la mojar, pînă la obținerea unei perfecte omogenizări, lucrînd în condiții aseptice. Sterilizarea termică a fost posibilă pentru cloramfenicol, etionamidă, neomicină, C.M.C. sodică și solugen M., datorită însușirilor lor termostabile. Pentru cazul substanțelor termolabile hidrosolubile, s-a folosit sterilizarea prin filtru Seitz.

Reacția locală și resorbția celor 2 suspensii după injectarea subcutană și intramusculară pe un număr de 10 cobai a fost urmărită macroscopic. După 24, 48 și 72 de ore, nu s-au constatat reacții la locul de injectare.

Resorbția preparatelor injectate subcutan se face foarte lent, astfel că după 4 zile se mai pot constata depozite. La cele injectate intramuscular după sacrificarea animalelor, s-a constatat epuizarea depozitelor după 48 sau 96 de ore.

Produsele folosite cu o viscozitate în jur de 70 cP, au fost aplicate intrafocal prin puncții.

Expedierea în serviciile spitalului s-a făcut în ambalaje de sticlă neutră.

CONCLUZII

— Aceste mase de umplere, conform formulelor 1 și 2, introduse în cavități, au fost tolerate perfect și au dat rezultate bune.

— Masele de umplere sînt formule magistrale cu antibiotice și chimioterapice antituberculoase cu spectru larg, dispersate în mediu de produși macromoleculari sau alte medii omogene cu acțiune uniformă și constantă pe suprafețele cavităților tuberculoase.

— Pe lîngă acțiunea prelungită a efectului medicamentos, s-a realizat și o folosire rațională și economică de antibiotice. Acestea sînt cedate din mediul de încorporare în intervalul dintre puncții.

— S-au obținut sterilizări ale unor focare suprainfectate care nu puteau fi rezolvate prin alte tratamente.

— Rezultatele terapeutice preliminare au fost satisfăcătoare și au permis extinderea acestui tratament.

— Tehnologia obținerii acestor formule este accesibilă la nivelul recepturii de spital.

BIBLIOGRAFIE

1. BALŞ M. — Antibioticele, Ed. Medicală Bucureşti, 1964.
2. GERHARD L. — *Amer. J. Farm.* — martie 1963, nr. 3.
3. RISTAUD R. N. — *J. Farm. Sci.*, 1964, nr. 1.
4. IONESCU-STOIAN P., SAVOPOL E., — *Farmacia (Buc.)*, 1962, nr. 6.
5. KAINER F. — *Kunstoffe*, 1948, vol. 38, p. 203.
6. OPRESCU N., NICOLESCU C., NEGULESCU O., CONSTANTINESCU P. R., — *Obstet. şi Ginec.*, 1959, nr. 2.
7. OPRESCU N., NICOLESCU C. — Conferinţa naţională de farmacie, iulie, 1958.
8. SAVOPOL N., MARINESCU IOSEFINA — *Farmacia (Buc.)*, 1963, nr. 3.
9. THOMAS J. M. — *J. Pharm. Sci.*, 1963, nr. 7.
10. VALCOVNISCAIA P. L. — Rev. Med. Pronislenti, 1964, nr. 5.
11. VOIGT R — *Pharmazie*, 1964, nr. 5.
12. WTAVASHI R., SPEISER P. — *Pharm. Acta Helv.*, 1962, p. 88.

Articol intrat în redacţie 22.IV.1968.

Indicele de clasificare: 615.779.93:616.71/72—002.5.

REFERATE

STABILIZAREA SOLUŢIEI DE SULFACETAMIDĂ SODICĂ, **H. C. Mital, J. L. Gupta, Ind. J. Pharm.**, 1968, vol. 30, nr. 4, p. 94—95.

Soluţia de sulfacetamidă sodică este deseori folosită ca produs oftalmic şi prin conservare se colorează de la galben pînă la brun. Modificarea colorației se datoreşte probabil oxidării sulfacetamidei şi este însoţită de formarea de sulfanilamidă prin hidroliza soluţiei încălzită pentru sterilizare. S-au făcut încercări pentru prevenirea sau întîrzierea colorării soluţiei prin folosirea metabisulfitului de sodiu, acetat sodic, tiosulfat de sodiu şi acid ascorbic. S-a conchis, de unii autori, că numai asocierea edetatului de sodiu cu metabisulfitul de sodiu previne colorarea soluţiei.

Lucrarea autorilor arată că soluţia de sulfacetamidă sodică, fără adaos de stabilizator, se colorează în timp şi, culoarea ei este accelerată de prezenţa ionilor de metale grele, cum sînt cuprul şi fierul. Prin adăugarea de 0,1‰ edetat de sodiu la soluţia de 10% sulfacetilamidă sodică, se obţine o soluţie cu pH = 8,8 şi care rămîne aproape nemodificată după conservare de 6 luni.

I. Popa

CONTRIBUŢII LA STUDIUL INCOMPATIBILITĂŢII TETRACICLINĂ-BISMUT ÎN FORMELE FARMACEUTICE, **T. Sciortino, G. Du Ban, S. Caffau, Bull. Chim. Farm.** 1968, vol. 107, p. 47—53.

Este cunoscută incompatibilitatea între penicilină şi sărurile de bismut şi faptul că asocierile cloramfenicol-bismut sînt posibile. Autorii studiază compatibilitatea amestecurilor de tetraciclină-bismut în unt de cacao şi în baze sintetice: Danemasa-trigliceride ale acizilor saturaţi cu catenă liniară; Neomassa=esteri de acizi graşi hidrogenaţi şi Suppelanol = amestec de polioxietilen cu lanocerină. Supozitoarele prelucrate cu substanţele în amestec au prezentat scăderi în activitatea antibiotică pentru unele specialităţi, de 27‰ după 6 luni, 35‰ după 1 an şi 48‰ după doi ani de conservare. Degradarea se datoreşte formării unor complecşi insolubili în care raportul dintre tetraciclină-bismut este de 1:2 şi respectiv 1:1. Aceşti complecşi sînt mai puţin solubili şi mai alterabili decît tetraciclina.

Pentru a evita această incompatibilitate, autorii, prepară supozitoare cu trei straturi. În vîrful supozitorului se toarnă amestecul de tetraciclină cu ex-

cipient, după răcire se toarnă un al doilea strat cu excipient curat și apoi restul de supozitor, care conține sarea de bismut.

Dacă supozitoarele urmează a fi folosite în primele luni de la preparare, se pot utiliza amestecurilor obișnuite de antibiotic excipient și sarea de bismut fără pierderi prea mari.

E. Savopol

DEGRADAREA FOTOCHIMICĂ A CALCIFEROLULUI, **L. Cima, C. Levorato, R. Mantovan, Il Farmaco, 1968,** nr. 3, p. **130—138**

Autorii urmăresc, prin separarea cromatografică, să stabilească mecanismul de degradare și produșii rezultați prin expunerea soluției alcoolice de ordinul zero și este totală după calciferol la acțiunea iradiației U.V.

Degradarea are loc după o reacție 16—24 de ore. Se disting două faze: prima fază este caracterizată prin scăderea cu 25% a titlului vitaminic și apariția a două fracțiuni „pretoxisterolice", din care una este în cantitate de patru ori mai mare decît a doua. Această fază durează 6 ore. Urmează apoi a doua fază, cînd, în paralel, scade și titlul vitaminic, dar și fracțiunile pretoxisterolice cu apariția unui nou produs „pre-D", care provine din fracțiunea pretoxisterolică I.

Chiar de la începutul iradieri are loc apariția în mici cantități și treptat a toxisterolului, care atinge un maxim spre a 16-a oră de iradiație. Dintre acești produși de degradare, finalmente nu se mai regăsește pretoxisterolul I, ceilalți produși sînt prezenți pînă la 40 de ore după iradiere, cu mici scăderi cantitative. Calciferolul prezintă o curbă de scădere, care are valorile următoare: inițial = 3,5; după 6 ore = 3,3; după 10 ore = 2,8; după 16 ore = 2,4; după 18 ore = 0. Totalul produselor de degradare care pot fi sesizate spectrofotometric și considerate calciferol este după 6 ore de iradiere = 3,6%; după 10 ore = 15,8% și după 16 ore = 40,6%.

Menționăm că produșii de degradare păstrează o acțiune vitaminică proprie, care nu are însă legătură cu acțiunea specifică a calciferonului, fapt dovedit de activitatea antagonistă asupra lipolizei indusă de noradrenalină, pe care o prezintă în egală măsură, atît soluțiile etanolice iradiate 16 ore, cît și cele în care calciferolul este intact.

E. Savopol

FARMACIA
vol. XVI, nr. 12, anul 1968

Forme medicamentoase. Geluri cu ihtiol și corticosteroizi

STELA NEGOIȚĂ, A. GHEORGHIU, ELENA GHERGHINIU, A. CONU

Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie și Spitalul „Colentina"

În terapia dermatologică se aplică în mod curent încorporarea substanțelor active terapeutic în baze grase, care prezintă, pe lîngă unele dezavantaje din punct de vedere terapeutic, și acela că ele aderă la lenjeria bolnavului, nu sînt lavabile, de multe ori în timpul aplicării bolnavul fiind obligat să-și întrerupă chiar activitățile profesionale.

În lucrările noastre anterioare (1 ; 2 ; 3), am studiat condițiile de preparare a gelurilor de alcool polivinilic, proveniență germană și indigenă, unele proprietăți reologice și influența acestor baze de unguent asupra stabilității și activității unor substanțe (penicilină, nipaesteri). În urma acestor studii preliminare, am constatat că gelul de alcool polivinilic poate constitui o bază bună pentru prepararea de unguente pelicule hidrofile.

În lucrarea de față ne-am propus să cercetăm prepararea gelurilor din alcool polivinilic de proveniență franceză, pentru a vedea întrucît condițiile de preparare sînt legate de proprietățile alcoolului polivinilic, cît și posibilitățile lui de utilizare în practica dermatologică.

În acest scop, am făcut mai întîi un studiu complex din punctul de de vedere al preparării și comportării acestor geluri, al posibilităților de încorporare a ihtiolului și derivaților cortizonici, urmat apoi de unele experimentări clinice, în vederea stabilirii tolerabilității, penetrației cutanate, respectiv efectul terapeutic al peliculelor obținute cu această bază, întrucît alcoolul polivinilic din unele cercetări (4) pare să dea rezultate bune în utilizări dermatologice.

PARTEA EXPERIMENTALA

1. PROPRIETĂȚILE ALCOOLULUI POLIVINILIC

Au fost analizate proprietățile alcoolului polivinilic de proveniență franceză, rezultatele probelor efectuate fiind asemănătoare :

Aspect : pulbere albă, solubilă în apă caldă, dînd soluții vîscoase ; pH soluție 10% = 6 ; indice de saponificare — 100, 7 ; viscozitatea soluției 4% în apă la 20° : 27,77 c.p. ; metale grele : absente ; reziduu de calcinare : 0,8% ; pierdere prin uscare la 100° : 2,5 % ; precipitarea soluțiilor apoase 5, 10 și 15% alcool polivinilic de către alcoolul etilic.

În ceea ce privește această ultimă probă, nu am întîlnit în literatura consultată modul detaliat de efectuare al acestei analize.

Pentru acest motiv am inițiat următoarea tehnică : la 10 ml soluție apoasă alcool polivinilic 5, 10 sau 15%, se adaugă, dintr-o biuretă, alcool etilic 95°, picătură cu picătură, pînă cînd se obține o tulbureală persistentă.

La efectuarea acestei analize am observat că la adaosul de alcool etilic, soluția de la foarte slab opalescent (aspectul inițial) se clarifică, ca apoi la adăugarea de noi cantități de alcool să devină opalescentă și apoi să se tulbure, fără a se mai produce vreo modificare, oricare ar fi cantitatea de alcool adăugată. Rezultatele obținute la efectuarea acestei probe sînt înscrise în tabelul I.

Tabelul 1

Concentrația soluției de A.P.V.	Aspectul inițial al soluției de alcool polivinilic	ml. de alcool etilic, care produc clarificarea soluției	ml. de alcool etilic care produc opalescenta soluției	ml. de alcool etilic care produc tulburarea soluției
5%	Foarte slab opalescentă	4	28,4	29,9
10%	Foarte slab opalescentă	8,4	31,8	33,2
15%	Foarte slab opalescentă	25	32,7	34,6

Am considerat că este necesar să introducem această probă, întrucît alcoolul etilic poate să constituie o componentă a unguentului, fie de la preparare (ca mediator de dizolvare a alcoolului polivinilic) (2 ; 3), fie prin asocierea de diverse substanțe medicamentoase cu ajutorul acestui solvent. Conform datelor de mai sus, alcoolul etilic poate produce modificări ale aspectului preparatului.

2. PREPARAREA GELULUI DE ALCOOL POLIVINILIC

Întrucît din lucrările noastre anterioare (2) am constatat că dizolvarea alcoolului polivinilic în apă este dependentă de tehnica aplicată (cu sau fără îmbibare prealabilă a alcoolului polivinilic, temperatura de lucru), cît și de prezența unor mediatori de dizolvare ca : glicerină, propilenglicol și alcool etilic, am cercetat timpul de dizolvare în apă al alcoolului polivinilic, în concentrații de 10 și 15%, dependent de factorii de mai sus.

În ceea ce privește concentrația mediatorilor de dizolvare, ne-am oprit la concentrația de 20%, deoarece din studiile anterioare această concentrație are efectul cel mai bun asupra scurtării timpului de dizolvare. Rezultatele obținute sînt date în tabelul II.

3. VISCOZITATEA GELURILOR DE ALCOOL POLIVINILIC

Din unele lucrări consultate (4 ; 5 ; 6 ; 7), am observat că viscozitatea este dependentă de factorii temperatură și timp, cît și de unele substanțe adăugate acestor geluri. Am cercetat și noi această proprietate a gelurilor studiate, cu observația că temperatura nu a fost diferită, ci am urmărit numai variația viscozității în timp, deoarece am vrut să tragem concluzii asupra influenței timpului de conservare asupra proprietăților gelurilor.

Pentru determinarea viscozității a fost folosit reoviscozimetrul „Höppler". Măsurătorile au fost efectuate la temperatura de 23°, imediat după preparare și în timpul conservării (7 ; 14 ; 21 ; 30 ; 180 de zile).

Tabela II

Timpul de dizolvare a alcoolului polivinilic 10 și 15% (în minute)

Vehiculul	Concentrația (%) a alcoolului polivinilic	Cu vehiculul la temperatura camerei				Cu vehicul adus la temperatura camerei		
		Fără îmbibare		Cu îmbibare 24 de ore		Fără îmbibare	Cu îmbibare de 24 ore	
				La 19° temperatura camerei	La 2° frigider		la 19° temperatura camerei	la 2° frigider
		La 19°	În baie de apă încălzită la 80°	În baie de apă încălzită la 80°	În baie de apă încălzită la 80°	În baie de apă încălzită la 80°	În baie de apă încălzită la 80°	În baie de apă încălzită la 80°
A. Apă	10	Greu solubil	42	15	16	85	27	53
	15	Greu solubil	105	25	34	90	65	Se prinde într-o masă greu solubilă la temperatură de 215°
B. Apă + Alcool 20%	10	Greu solubil	45	12	12	44	37	41
	15	Greu solubil	180	18	64	57	93	111
C. Apă + Propilenglicol 20%	10	Greu solubil	40	7	9	75	7	51
	15	Greu solubil	107	8	20	95	10	60
D. Apă + Glicerină 20%	10	Greu solubil	53	7	7	80	15	56
	15	Greu solubil	160	16	15	80	67	90

Rezultatele obținute sînt sintetizate în tabelul III.

Tabelul III

Vehicul	Concentrația % a alcoolului polivinilic	Viscozitatea (in c.p.) La preparare	7 zile	14 zile	21 de zile	30 de zile	180 de zile
Apă	10	63,86	69,83	71,79	75,80	74,46	101,146
	15	418,18	533,95	469,68	507,58	494,40	781,564
Apă + + alcool 20 %	10	131,84	154,08	146,26	150,38	148,32	217,536
	15	891,15	1019,70	939,36	964,08	927,00	1391,427
Apă + propilenglicol 20 %	10	131,01	157,59	145,84	149,55	148,32	199,614
	15	740,36	937,60	873,85	947,39	941,62	1356,20
Apă + glicerină 20 %	10	113,30	127,92	12,15	127,10	122,77	172,11
	15	922,36	1103,13	1015,58	1117,13	1050,60	1428,61

4. PROPRIETĂȚILE PELICULELOR OBȚINUTE

S-au realizat pelicule din gelurile de alcool polivinilic 10 și 15% și din geluri la care s-a încorporat 10% ihtiol, concentrația uzuală folosită în clinicile de dermatologie. Încorporarea ihtiolului s-a făcut prin adăugarea sa peste gelul preparat și triturînd pînă la omogenizare. De remarcat că omogenizarea se realizează foarte ușor.

Tabelul IV

Determinarea timpului de uscare a diferitelor genuri cu A.P.V.

	Formula de preparare (g)	Alcool polivinilic 10% Vehicul : apă	Vehicul : apă-alcool 20%	Vehicul : apă-glicerină 4%	Vehicul : apă-propilen glicol	A.P.V. 15% Vehicul : apă	Vehicul : apă-alcool 02%	Vehicul : apă-glicerină 6%	Vehicul :Apă-propilenglicol 6%
1.	Gel A.P.V. 20 Propanol 0,20 Butanol 0,20	68	60	48	35	127	107	89	86
2.	Gel A.P.V. 20 g Propanol 0,20 Butanol 0,40	68	58	46	35	125	105	88	85
3.	Gel A. P. V. 20 g Propanol 0,40 Butanol 0,20	68	57	45	35	122	99	88	85
4.	Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butanol 1	67	53	42	33	116	96	86	75
5.	Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butanol 2	63	50	38	30	114	93	85	75
6.	Gel A. P. V. 20 Propanol 2 Butanol 1	65	48	34	28	112	83	82	72
7.	Gel A. P. V. 20 probă martor)	75	68	59	49	135	110	91	89

La aceste unguente am urmărit timpul de uscare al peliculelor, capacitatea de întindere, iar în cazul asocierii ihtiolului s-a cercetat, în plus, omogenitatea dispersării lui în bază.

a) *Timp de uscare.* În vederea studierii peliculelor obţinute de gelurile de alcool polivinilic, realizate prin dizolvarea acestuia în apă + mediatori de dizolvare 20% (glicerină, alcool, propilenglicol), am căutat să standardizăm condiţiile de obţinere a peliculelor şi pentru a urmări timpul lor de uscare. În acest sens, am realizat un dispozitiv simplu : o placă de sticlă de 42 cm lungime şi 19 cm lăţime se aşază pe un suport de lemn, astfel încît să aibă o înclinare a pantei de 30° ; sub placa de sticlă se fixează o hîrtie care are înscrise, la 3 cm de marginea superioară, 7 cercuri cu diametrul de 4 cm, aşezate la distanţa de 1 cm unul de celălalt.

În centrul fiecărui cerc, se aduce, cu ajutorul unei seringi de 5 ml, special adaptată (prin tăierea armăturii metalice de la partea inferioară), 1 ml unguent şi se

Tabelul V

Determinarea timpului de uscare a diferitelor geluri A.B.V. + ihtiol

	Formula de preparare (g)	A.P.V. 10% + Ihtiol				A.P.V. 15% + Ihtiol			
		Vehicul : apă Timp de uscare (în minute)	Vehicul : apă-alcool 20% Timp de uscare (în minute)	Vehicul : apă-glicerină 4% Timp de uscare (în minute)	Vehicul : apă-propilenglicol 4% Timp de uscare (în minute)	Vehicul : apă Timp de uscare (în minute)	Vehicul : apă-alcool 20% Timp de uscare (în minute)	Vehicul : apă-glicerină 6% Timp de uscare (în minute)	Vehicul : apă-propilenglicol 6% Timp de uscare (în minute)
1.	Gel A. P. V. 20 g Propanol 0,20 Butanol 0,20 Ihtiol 2	112	80	60	45	137	122	105	92
2.	Gel A. P. V. 20 g Propanol 0,20 Butanol 0,40 Ihtiol 2	110	78	57	44	132	120	103	88
3.	Gel A. P. V. 20 g Propanol 0,40 Butanol 0,20 Ihtiol 2	108	77	52	40	130	119	99	85
4.	Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butanol 1 Ihtiol 2	102	76	48	37	122	113	97	82
5.	Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butanol 2 Ihtiol 2	93	74	46	36	120	94	94	78
6.	Gel A. P. V. 20 Propanol 2 Butanol 1 Ihtiol 2	90	73	45	36	118	89	90	78
7.	Gel A. P. V. 20 Ihtiol 2 (probă martor)	127	89	64	57	148	129	113	97

citeşte momentul în care se constată o uscare completă, la 2 cm de cerc, a peliculei formate prin curgerea gelului.

Folosind acest dispozitiv pentru realizarea peliculelor, am observat că acestea nu erau de calitate satisfăcătoare, uscîndu-se greu şi fiind neomogene ca aspect, prezentînd bule şi ciatere, iar în cazul formulelor la care era asociată glicerina sau propilenglicolul, peliculele prezentau şi dezavantajul că erau lipicioase şi higroscopice.

Pentru a îmbunătăţi omogenitatea, s-a experimentat, conform datelor din literatură (8), adaos de alcool propilic plus alcool butilic în diverse proporţii, care au dus la îmbunătăţirea peliculelor din punctul de vedere al omogenităţii şi la o uscare mai rapidă, dar peliculele s-au menţinut mai departe lipicioase şi higroscopice, pentru cazurile menţionate. Din acest motiv, tot pe baza literaturii studiate (8), care specifică că glicolii, glicerina — adăugaţi peste 40%, în raport cu greutatea alcoolului polivinilic — fac pelicula higroscopică şi îi scad rezistenţa, am experimentat scăderea concentraţiei de glicerină şi propilenglicol la concentraţii de 30, 40, 50% faţă de cantitatea de alcool polivinilic. Am observat că la concentraţia de 40% se obţin rezultatele cele mai bune, peliculele desprinzîndu-se uşor de pe sticlă după uscare, fără a mai fi higroscopice, dar se măreşte, într-o oarecare măsură, timpul de dizolvare a alcoolului polivinilic (în medie de 20 de minute).

Rezultatele obţinute în ceea ce priveşte timpul de uscare a peliculelor preparate cu diverse proporţii de alcool propilic şi butilic şi cu 40% glicerină sau propilenglicol faţă de cantitatea de alcool polivinilic sînt redate în tabelele IV şi V. Rezultatele sînt trecute comparativ cu probe martor, preparate fără alcool propilic şi butilic.

Tabelul VI

Determinarea coeficientului de întindere a diferitelor geluri cu A.P.V.

	Formula de preparare (g)	A.P.V. 10%				A.P.V. 15%			
		Vehicul : apă	Vehicul : apă -alcool 20%	Vehicul : apă-glicerină 4%	Vehicul : apă-propilenglicol 4%	Vehicul : apă	Vehicul : apă-alcool 20%	Vehicul : apă-glicerină 6%	Vehicul : apă-propilen glicol 6%
1.	Gel A. P. V. 20 Propanol 0,20 Butanol 0,20	3,27	3,40	3,60	3,25	2,80	2,47	2,60	2,45
2.	Gel A. P. V. 20 Propanol 0,20 Butanol 0,40	3,32	3,45	3,62	3,52	2,70	2,57	2,67	2,67
3.	Gel A. P. V. 20 Propanol 0,40 Butanol 2	3,32	3,48	3,70	3,51	2,72	2,60	2,70	2,67
4.	Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butanol 0,20	3,80	3,57	3,75	3,69	2,82	2,67	2,74	2,67
5.	Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butanol 1	3,82	3,67	3,80	3,93	2,90	2,80	2,76	2,80
6.	Gel A. P. V. 20 Propanol 2 Butanol 1	3,85	3,68	3,92	4,15	2,90	2,85	2,77	2,95
7.	Gel A. P. V. 20 (probă martor)	3,20	3,35	3,52	3,18	2,80	2,42	2,55	2,45

Remarcăm că timpul de uscare este mult mai scurt în cazul întinderii gelului pe piele. Astfel în cazul formulelor nr. 6 din ambele tabele, timpul de uscare pe piele este cuprins între 5 şi 15 minute.

b) *Capacitatea de întindere.* Am efectuat această determinare pentru a vedea care din formulele studiate prezintă cea mai bună capacitate de întindere, deoarece de această calitate depinde buna administrare a preparatului.

Determinarea am efectuat-o cu dispozitivul Poso Ojedo Arbussa. Deoarece gelurile preparate de noi au o viscozitate relativ mică, determinarea s-a făcut numai prin apăsarea greutăţii plăcii de sticlă.

Datele obţinute la această determinare sînt descrise în tabelele VI şi VII.

c) *Dispersarea ihtiolului.* Pentru a efectua această probă s-au examinat, la microscop, probe de unguent, realizate după formulele studiate; rezultatele sînt înscrise în tabelul VIII.

Tabelul VII

Determinarea coeficientului de întindere a gelurilor A. P. V. + Ihtiol

	Formula de preparare (g)	A.P.V. 10% + Ihtiol				A.P.V. 15% + Ihtiol			
		Vehicul: apă	Vehicul: Apă-alcool 20%	Vehicul: apă-glicerină 4%	Vehicul: apă-propilenglicol 4%	Vehicul: apă	Vehicul: apă-alcool 20%	Vehicul: apă-glicerină 6%	Vehicul: apă-propilenglicol 6%
1.	Gel A. P. V. 20 Propanol 0,20 Butanol 0,20 Ihtiol 2	3,00	3,30	3,07	3,00	2,42	2,37	2,17	2,15
2.	Gel A. P. V. 20 Propanol 0,20 Butanol 0,40 Ihtiol 2	3,12	3,37	3,12	3,42	2,45	2,57	2,27	2,22
3.	Gel A. P. V. 20 Propanol 0,40 Butanol 0,20 Ihtiol 2	3,12	3,37	3,35	3,42	2,45	2,57	2,37	2,30
4.	Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butanol 1 Ihtiol 2	3,52	3,40	3,80	3,67	2,77	2,60	2,70	2,50
5.	Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butanol 2 Ihtiol 2	3,77	3,65	3,92	3,70	2,95	2,77	2,75	2,55
6.	Gel A. P. V. 20 Propanol 2 Butanol 1 Ihtiol 2	3,82	3,65	3,94	4,00	3,00	2,85	2,80	2,65
7.	Gel A. P. V. 20 Ihtiol 2 (probă martor)	2,92	3,25	2,85	2,90	2,37	2,32	2,02	2,02

Gradul de dispersabilitate al ihtiolului observat la microscop *Tabelul VIII*

Formula de preparare (g)	A.P.V. 10%				AP.V. 15%			
	Vehicul apă	Vehicul : apă-alcool 20%	Vehicul : apă-glicerină 4%	Vehicul : apă-propilen-glicol 4%	Vehicul : apă	Vehicul : apă alcool 20%	Vehicul : apă-gliceirnă 6%	Vehicul : apă-propilen-glicol 6%
1. Gel A. P. V. 20 Propanol 0,20 Butanol 0,20	Neomogen	Slab neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Slab omogen	Neomogen	Neomogen
2. Gel A. P. V. 20 Propanol 0,20 Butanol 0,20	Neomogen	Slab neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen
3. Gel A. P. V. 20 Propanol 0,20 Butanol 0,20	Neomogen	Sab neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen
4. Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butanol 1	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Slab neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen
5. Gel A. P. V. 20 Propanol 1 Butan ol 2	Slab omogen observăm particule dispuse în rețea	Neomogen	Neomogen	Slab neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen
6. Fel A. P. V. 20 Propanal 2 Butanol 1	Slab omogen; particule mici așezate în lanț	Neomogen	Omogen; foarte puține particule dispuse în lanțuri	Omogen	Slab neomogen	Slab neomogen	Omogen	Omogen
7. Gel A. P. V. 20 Ihtiol 2 (probă practică)	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen	Neomogen

5. ÎNCORPORAREA DERIVAŢILOR CORTIZONICI.

Urmare rezultatelor de laborator obţinute, se observă că cea mai bună comportare, atît din punctul de vedere al calităţii peliculelor, cît şi din cel al capacităţii de dispersare a ihtiolului o au gelurile preparate după următoarele trei formule :

	Formula I	*Formula II*	*Formula III*
Alcool polivinilic	10	15	15
Apă + glicerină 6 %	—	—	85
Apă + propilenglicol 4%	90	—	—
Apă + propilenglicol 6%	—	85	—
Alcool propilic	10	10	10
Alcool butilic	5	5	5

În aceste trei baze s-a încorporat 1‰ Decadron 16-α-metil-9-α-floro-Δ-hidrocortizon), 1% Prednison (Δ-cortizon) sau 1% acetat de hidrocortizon, concentraţiile fiind alese conform datelor din literatură, cît şi indicaţiilor date de Clinica de dermatologie, Spitalul „Colentina".

Avînd în vedere că gelul de alcool polivinilic poate exercita rol de agent de suspensie (8 ; 13), s-a încercat, mai întîi, încorporarea acestor substanţe direct prin triturare la mojar a corticosteroizilor, mai întîi cu o cantitate mică de gel, după care s-a adăugat treptat restul de gel, triturîndu-se pînă la omogenizare.

Corticosteroizii au fost încorporaţi în bazele sus-menţionate, cu şi fără adaus de 10% ihtiol. În cazul asocierii cu ihtiol, corticosteroizii au fost încorporaţi după omogenizarea ihtiolului, deoarece culoarea cafenie a unguentului permite o observare mai uşoară a gradului de dispersabilitate a substanţei solide.

Suspensiile preparate astfel apar cu aspect omogen la preparare şi se menţin astfel timp de aproximativ 3 ore, după care începe să se observe depunerea corticosteroizilor.

Faţă de această comportare, am tras concluzia că este necesar, totuşi, adaosul unui agent de suspensie. Ne-am fixat asupra *Tween 80*, deoarece această substanţă poate avea şi un rol de îmbunătăţire a acţiunii corticosteroizilor, permiţînd o mai bună penetrare în ţesuturi. De fapt, avantajul *Tween 80*, adăugat gelurilor de alcool polivinilic asupra acţiunii unor substanţe, a fost consemnat de noi într-o lucrare anterioară (3).

Experimentînd diverse concentraţii de *Tween 80*, am constatat că rezultatele cele mai bune în asigurarea omogenităţii suspensiilor în timp se realizează cu concentraţia de 1%.

6. STUDIUL COMPORTĂRII CLINICE.

Ne-am propus experimentarea clinică a bazelor preparate din alcool polivinilic, deoarece din studiile anterioare Szimanska Alina şi colab. (4) constată că alcoolul polivinilic nu îngreuiază vindecarea rănilor şi este bine tolerat.

Problemele au fost experimentate de către prof. A. Conu în Clinica de dermatologie, Spitalul „Colentina".

Au fost urmărite, clinic, bazele preparate după cele trei formule arătate anterior, la care s-au asociat derivaţii cortizonici, la o serie de bolnavi care prezentau eczeme subacute. La o serie de bolnavi, care prezentau eczeme cronice cu lichenificare s-au experimentat unguentele la care s-a mai adăugat, în plus, şi 10% ihtiol.

S-au experimentat, în paralel, probele în care derivaţii cortizonici au fost încorporaţi ca atare şi probele în care corticosteroizii au fost aduşi în suspensie cu 1% *Tween 80*.

Toleranţa a fost foarte bună, acţiunea inflamatorie evidentă, mai ales în cazurile cu eritem mai accentuat ; în plus, s-a constatat şi o netă diminuare a pruritului.

Se semnalează faptul că în formele de cazuri mai evoluate pentru formulele care nu aveau asociat *Tween 80*, acţiunea s-a dovedit a fi mai de suprafaţă, probabil din cauza penetraţiei mai limitate a medicamentelor.

În schimb, o toleranţă perfectă, o acţiune antipruringioasă şi antiinflamatorie deosebită s-a constatat la o serie de bolnavi cu dermite eczematiforme şi eczeme cronice, la care s-au aplicat bazele conţinînd *Tween 80*. Aceste baze s-au dovedit a fi superioare celor preparate cu baze grase (lanolină + vaselină) şi chiar preparatelor cortizonice în aplicaţii ocluzive, deoarece sînt mult mai comod de aplicat, pelicula protectoare hidrofilă şi acţiunea lor profundă dîndu-le calităţi cu totul remarcabile.

De remarcat este faptul că bazele preparate în prezență de propilenglicol au prezentat un plus de eficacitate, ținînd seama și de acțiunea propice a acestei substanțe. S-a constatat a fi mai recomandabile formulele cu o consistență mai mare (alcool polivinilic în concentrație de 15%), chiar după o conservare de 6 luni.

7. DISCUTAREA REZULTATELOR

În urma cercetărilor întreprinse de noi, se desprind o serie de rezultate care contribuie la valorificarea gelurilor de alcool polivinilic ca bază pentru obținerea unguentelor — peliculă hidrofilă.

Din tabelul II, se observă că se pot prepara geluri de alcool polivinilic 10 sau 15% într-un timp relativ scurt, dacă alcoolul polivinilic se îmbibă în prealabil în solventul întrebuințat timp de 24 de ore la temperatura camerei, după care se încălzește pînă la dizolvarea în baie de apă încălzită la 80°.

Tot în ceea ce privește condițiile de preparare a gelurilor se observă că mediatorii de dizolvare, alcool, glicerină și propilenglicol micșorează timpul de dizolvare și în același timp imprimă gelurilor, de la caz la caz, calități diferite. Astfel, în ceea ce privește viscozitatea, se observă că mediatorii imprimă o viscozitate mai mare, fiecare în parte avînd însă o comportare diferită : glicerina imprimă cea mai mare viscozitate, urmîndu-i, în ordine descrescîndă, alcoolul etilic și propilenglicolul, între aceștia doi fiind diferențe destul de mici.

Din studierea datelor în ceea ce privește urmărirea viscozității în timp, se observă că pentru toate formulele studiate viscozitatea crește după o săptămînă de la preparare ; după 14 zile scade, dar are valori mai mici decît la preparare ; viscozitatea se menține aproximativ constantă între 14 și 30 de zile.

Bazele obținute prin dizolvarea alcoolului polivinilic în apă cu adaos de 20% alcool prezintă un aspect mai clar decît celelalte, în schimb cele obținute prin dizolvarea în apă + glicerină 20% au aspectul mai opac.

Dacă adaosul la apa pentru dizolvarea alcoolului polivinilic de 20%, propilenglicol sau glicerină reduce net timpul de dizolvare, această concentrație este nefavorabilă calității peliculelor, ele devenind lipicioase și higroscopice. Scăderea concentrației acestor mediatori la 40% față de cantitatea de alcool polivinilic duce la îndepărtarea acestei deficiențe.

Peliculele cu calități deosebite — omogene, timp scurt de uscare, bună capacitate de întindere — s-au realizat prin adaosul de 10% alcool propilic plus 5% alcool butilic, față de cantitatea de gel, bazele astfel realizate prezentînd, de la caz la caz, și capacitatea de dispersabilitate omogenă a adaosului de 10% ihtiol. Dacă adaosurile acestor doi alcooli prezintă aceste calități, în cazurile în care se asociază la geluri preparate cu adaos de glicerină sau propilenglicol, efectul asocierii lor este negativ pentru gelurile preparate prin dizolvarea alcoolului polivinilic în apă sau apă + 20% alcool.

Referitor la concentrația alcoolului polivinilic, din datele clinice se observă că la concentrația de 15% unguentele fiind mai consistente, administrarea se face mai bine și efectul este mai bun.

De fapt, această concentrație, în unele cazuri (asocierea cu propilenglicol sau glicerină), a favorizat și mai bine dispersarea ihtiolului.

Din datele experimentărilor clinice, se desprinde efectul mult mai bun al peliculelor obținute cu bazele în care se asociază propilenglicol și cu adaos de *Tween 80*, care, pe lîngă îmbunătățirea penetrației, duce și, din punct de vedere tehnologic, la o dispersabilitate foarte bună în timp a substanțelor solide în suspensie (corticosterioizii).

Pentru toate aceste considerente recomandăm următoarea formulă de preparare a bazei peliculogene :

Alcool polivinilic	15 ml
Apă + propilenglicol 6%	85 ml
Alcool propilic	10 ml
Alcool butilic	5 ml
Tween 80	1 ml

Această bază poate servi încorporării de ihtiol și corticosteroizi, prezentînd avantajul că este perfect lavabilă și conservabilă în timp (timp de 1 an nu s-a observat nici o alterare cu microorganisme), iar în ceea ce privește efectul fiziologic a dat cele mai bune rezultate.

CONCLUZII

1. Gelul de alcool polivinilic se poate prepara într-un timp relativ scurt, dacă se folosește ca vehicul apa cu adaos de alcool etilic, glicerină sau propilenglicol, ca mediatori de dizolvare.

2. S-au obținut baze cu foarte bune calități peliculogene în cazul asocierii alcoolului butilic 5% plus alcool propilic 10% la gelurile preparate prin dizolvarea alcoolului polivinilic în apă cu adaos de glicerină sau propilenglicol în proporție de 40%, față de cantitatea de alcool polivinilic, cînd se asigură și o bună dispersare la asocierea de 10% ihtiol.

3. Gelurile de alcool polivinilic nu contribuie la obținerea de suspensii stabile de corticosteroizi. Acest dezavantaj poate fi corectat prin adaos de 1% *Tween 80*.

4. Bazele peliculogene, realizate după formula recomandată în lucrare, cu adaos de corticosteroizi, cu sau fără ihtiol, s-au dovedit a fi corespunzătoare din punct de vedere tehnologic și clinic. Ele corespund unei medicații eficace, sînt bine tolerate, sînt comod de aplicat și sînt perfect lavabile.

5. Față de calitățile remarcabile ale acestei baze-pelicule hidrofile, comparativ cu bazele grase, folosite în mod curent în practică se impune introducerea lor în receptură și eventual în prepararea unor specialități ale industriei noastre de medicamente.

BIBLIOGRAFIE

1. POPESCU C., BRĂILEANU CL., STĂNESCU V., MOTOCESCU RAISA, ZUBKOV DUMITRA, FICA CORNELIA, PÎSLĂRAȘU NADEJDA, BEACA MARIETA, MĂRĂȘOIU GH., POPESCU A., POPESCU AL., — *Farmacia nr. 2*, București 1965.
2. POPESCU C., NEGOIȚĂ STELA, ZUBKOV DUMITRA, GHERGHINIU EL., — „Preparate cu bază de geluri cu acțiune de piele. Nota I," Comunicare prezentată la Consfătuirea farmaciștilor din orașul București, 25—26.XI.1966.
3. POPESCU S., NEGOIȚĂ STELA, ZUBKOV DUMITRA, GHERGHINIU EL., — „Unguente, geluri cu aplicație pe piele". Nota II, Comunicare prezentată la sesiunea științifică I I.M.F. din mai 1967.
4. SZIMANSKA ALINA și colab. — *Acta pol. farm.*, 1962, nr. 4, p. 363.
5. SCHRENTZEL M. — *Pharm. Acta helv.*, 1964, nr. 9, p. 546.
6. SCULTZE K. E., KASSEM M. A. — *Pharm. Acta helv.*, 1963, nr. 1, p. 34.
7. SCHULTZ K. E., KASSEM M. A. — *Pharm. Acta helv.*, 1963, nr. 2, p. 86.
8. SCHULTZ K. E., KASSEM A. M. — *Pharm. Acta helv.*, 1964, nr. 6, p. 383.
9. * * * — Noutăți în petrol și chimie, Seria Industria chimică organică, I.C.O. — 89, noembrie 1964.
10. * * * — Noutăți în petrol și chimie, Seria Industria de medicamente, I. M., 16.II.1964. „Alcoolul polivinilic".
11. SEINBERG M. A. și colab. — *Vestn. Derm. și Vener*, 1960, nr. 5, p. 63—65.
12. MARTINO G., GRASSO G., — *Miverva dermat.*, 1965, vol. 40, p. 18.
13. POPESCU C. — Tehnologia formelor farmaceutice, I.M.F., 1967.
14. BARR M. — *Amer. J. Pharm.*, 1965, nr. 3, p. 107.

Articol intrat în redacție la 25.VI.1968

Indicele de clasificare: 615.415.5:615.778.79.

RÉSUMÉ

Stela Negoiță, A. Gheorghiu, Elena Gherghiniu, A. Conu — FORMES MÉDICAMENTEUSES. GELS À ICHTYOL ET CORTICOSTÉROÏDES.

Le travail porte sur des études concernant la préparation de bases d'onguent hydrophiles. gels d'alcool polyvinylique, en association avec ichtyol à 10% et corticoatéroïdes (Décadron à 1%, Prednison à 1% et acétate d'hydrocortisone à 1%) comme substances médicamenteuses.

On a étudié les conditions de dissolution en fonction des facteurs température, inhibition, présence des médiateurs de dissolution (alcool, glycérine, propylène-glycol) et on a déterminé la viscosité des gels en fonction du solvent utilisé et de la durée de la conservation. En vue de l'amélioration de la quantité des pellicules on a expérimenté l'association du mélange d'alcool propylique et butylique et la limitation de la concentration de glycérine ou de propylène-glycol.

ZUSAMMENFASSUNG

Stela Negoiță, A. Gheorghiu, Elena Gherghiniu, A. Cornu — ARZNEIMITTELFORMEN. ICHTHYOL- UND KORTIKOSTEROIDGELE.

Der Aufsatz behandelt die Studien in Zusammenhang mit der Zubereitung von hydrophilen Salbengrudlagen, Gelen aus Polyvinylalkohol, in Kombination mit 10% Ichtyol und Kortikosteroiden (1% Dekadron, 1% Prednison und 1% Hydrocortisonacetat) als Arzneimittelstoffe.

Es wurden die Lösungsbedingungen in Abhängigkeit von den Temperaturfaktoren, der Durchtränkung und der Gegenwart von Lösungsmittlern (Alkohol, Glyzerin, Propylenglykol) erforscht und die Viskosität der Gele in Abhängigkeit vom aregewandten Lösungsmittel und der Konservirungszeit bestimmt. Zwecks Verbesserung der Qualität der Filme wurde eine Vergesellschaftung von Propyl- und Butylalkohol und eine Begrenzung der Glyzerin- oder Propylenglykolkonzentration erprobt.

SUMMARY

Stela Negoiță, A. Gheorghiu, Elena Gherghiniu, A. Conu — PHARMACEUTICAL FORMS. ICHTYOL AND CORTICOSTEROIDS GELS.

This study is concerned with preparation of hydrophylic onguent bases, gels with polyvynil alcohol in association with 10% ichtyol and corticosteroids (1% Decadron, 1% Prednisone, and 1% hydrocortisone acetate), as medicamentous substances.

The solving conditions were investigated, depending on the temperature factors, inhibition, the presence of solving mediators such as alcohol, glycerine, propylene, and the viscosity of the gels was determined independent of the solvent employed or of the conservation interval. An attempt to improve the quality of the films the authors made experiments with a mixture of propyl-alcohol and butyl-alcohol to which a limitation of the concentration of glycerine and of propylene-glycol was associated.

РЕЗЮМЕ

Стела Негоицэ, А. Георгиу, Елена Гергиниу, А. Кону — АПТЕЧНЫЕ ФОРМЫ ГЕЛИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХТИОЛ И КОРТИКОСТЕРОИДЫ

В статье излагаются результаты исследований по вопросу приготовления основ для гидрофильных мазей, — гелей из поливинилового алкоголя в сочетании с 10 % ихтиолом и кортикостероидами (1 % декадрон; 1 % преднизон и 1 % уксуснокислый кортизон) — в качестве медикаментозных препаратов.

Исследовались условия растворения в зависимости от факторов: температуры, пропитывания, наличия медиаторов для растворения (алкоголь, глицерин, пропиленгликол) и определялась вязкость гелей в зависимости от примененного растворителя и продолжительности хранения. Для улучшения качества пленок было испытано сочетаниесмеси, состоящей из пропилового и бутилового спирта и ограничение концентрации глицерина или пропилен-гликола.

FARMACIA
vol. XVI, nr. 12, anul 1968

Mucilagii de metilceluloză şi alcool polivinilic, folosite ca soluţii oftalmice pentru lentile de contact şi înlocuitori ai secreţiei lacrimale

CORNELIA FICA, CL. BRĂILEANU, ANA CARATA, EUG. RAŢIU

Lucrare efectuată la Facultatea de farmacie din Bucureşti şi Spitalul „Colţea"

Soluţiile coloidale de metilceluloză (4000 CP) — solvent soluţie izotonică de clorură de sodiu — şi conservant clorură de benzalkoniu sînt folosite ca soluţii lacrimale artificiale cu acţiune lubrifiantă asupra corneei şi a mucoasei conjunctivale sau ca soluţii pentru lentile de contact (1 ; 2 ; 3).

Soluţiile coloidale de macromolecule, datorită vîscozităţii lor, favorizează o acţiune prelungită, respectiv un contact mai îndelungat între medicament şi epiteliul corneean, nu irită, au proprietăţi lubrifiante asemănătoare mucusului conjunctival.

Microlentilele de contact din polimetilmetacrilat sau alţi esteri polimerici ai acidului metacrilic sînt tolerate, dar după un timp mai îndelungat pot să producă iritaţii oculare, dînd naştere la anticorpi de sensibilizare. Cel mai însemnat dezavantaj al lentilelor de contact de tip „scleral" este interferenţa cu metabolismul normal al corneei şi sclerei (4).

Multe soluţii şi suspensii se usucă şi se aglutinează pe pleoape, gene şi proteză, iar unele unguente cu proprietăţi lubrefiante sînt inacceptabile, din cauza conţinutului în grăsimi.

Cercetătorii (5) au sugerat ideea de a combina un agent mucolitic cu un antiseptic puternic, bine tolerat, într-un vehicul suficient de vîscos, cu putere adezivă.

Astfel s-a preparat un produs după formula : superinonă 0,25% ; zefiran 1:5 000, metilceluloză 0,85 ; apă distilată *q.s.* ad 100, preparat cu care s-a obţinut rezultate satisfăcătoare.

Superinona (tiloxapolul, policteralcool alchilarilic, Triton A_{20} sau Triton WR 1339) este un detergent neionic mucolitic, netoxic.

Substanţa are efectul de a lichefia secreţiile vîscoase, care se acumulează pe proteză şi pleoape.

Lucrările apărute în ultimul timp în U.R.S.S. şi S.U.A. (6) experimentează alcoolul polivinilinic, polimer sintetic, ca vehicul pentru colire,

dovedindu-se superioritatea alcoolului polivinilic față de metilceluloză (7—8).

La utilizarea soluțiilor oftalmice s-a cercetat influența tonicității, concentrației ionilor de hidrogen, vîscozității, timpul de contact cu corneea, capacitatea de regenerare a țesuturilor epiteliale, natura conservantului, sterilitatea.

Vehiculul mucilagiului de metilceluloză își menține vîscozitatea între limite de pH = 2—12. El este, în genere, compatibil cu o serie de stabilizanți.

Sărurile — electroliți — în concentrații ridicate determină flocularea metilcelulozei, substanțele cu grupări fenolice sau aminice îi micșorează proprietățile hidrofile scăzînd vîscozitatea.

Cu timpul vîscozitatea descrește datorită depolimerizării metilcelulozei.

Conservantul recomandat și folosit în soluțiile coloidale de metilceluloză este acetatul de fenil mercur 0,002 %.

Înlocuirea în unele preparate a metilcelulozei cu carboximetilceluloza sodică (9) prezintă avantajul unei solubilizări mai bune și nu formează complecși cu esterii acidului p-hidroxibenzoic.

Mucilagiul de alcool polivinilic 1,5 % este stabil și se poate steriliza în autoclav la 120°/30 de minute.

Mucilagiul de alcool polivinilic 1,5 % scade tesiunea superficială a apei și a lichidului lacrimal și nu tulbură imaginea.

Alcoolul polivinilic este compatibil cu multe substanțe folosite în terapeutică: sulfacetamida sodică, sulfat de zinc, clorhidrat de epinefrină, neomicină, polimixină, pilocarpină nitrică, conservanți: clorbutanol, clorură de benzalkoniu, timerosal.

Substanțe ca: borat, carbonat și sulfat de sodiu, sulfat de potasiu, amoniu, aluminiu, zinc, compuși organici, ca: naftol, rezorcină și unii coloranți, produc o îngroșare a mucilagiului de alcool polivinilic.

Se cunosc soluții oftalmice tipizate cu macromolecule, de exemplu: Liquifilm (10), care conțin APV 1,4 %, clorbutanol 0,5 % în soluție izotonică de clorură de sodiu, folosită în cazul lentilelor de contact; Tearisol (9), o soluție sterilă de hidroxipropilmetilceluloză 0,5 % cu adaos de clorură de sodiu, potasiu, calciu, clorură de benzalkoniu 0,01 % și EDTA Na_2 0,01 %.

În lucrarea de față noi ne-am ocupat de prepararea unor soluții care să servească, atît pentru lentile de contact, cît și pentru înlocuirea lichidului lacrimal.

Ca vehicule am folosit, comparativ, mucilagiile de metilceluloză și de alcool polivinilic în soluție izotonică de clorură de sodiu și conservanți clorură de benzalkoniu 1 : 50 000, clorbutanol 0,30 % și timerosalul 0,2 %.

Au fost preparate produse sterile de diverse concentrații după formulele din tabelul I.

Soluțiile coloidale de metilceluloză și alcool polivinilic au fost preparate după tehnicile cunoscute (11).

Soluția izotonică și izohidrică este dizolvantul pentru soluții oftalmice (F.R. VIII), în care boratul fenil-mercur este înlocuit cu timerosal 0,2 %.

Atît timerosalul soluție 0,2 %, clorura de benzalkoniu 1 : 50 000, cît și clorbutanolul 0,3 % se adaugă pentru a preveni eventualele infecții cu *Pseudomonas aeruginosa*, bacterii gram-negative și alte specii de microbi.

Tabelul I

Componente	Formula											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Metilceluloză	0,33	0,50	1	0,33	0,50	1	—	—	—	0,75	0,50	—
Alcool polivinilic	—	—	—	—	—	—	1	1,5	2	—	—	1,5
Clorură de calciu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,20	0,20
Clorură de potasiu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,10	0,10
EDTA-Na_2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,01	0,01
Clorură de benzalkoniu	0,002	0,002	0,002	—	—	—	—	—	—	—	0,01	0,01
Clorbutanol	—	—	—	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	—	—	—
Soluţie izotonică de clorură de sodiu	100	100	100	100	100	100	100	100	100	—	100	100
Soluţie izotonică şi izohidrică	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100*	—	—

* Acid boric 1,22 g; clorură de sodiu 0,23 g; tetraborat de sodiu 0,13g; soluţie de timerosal 0,2% – 1,0 g; apă distilată ad 100.

Adaosul de EDTA sare disodică în concentraţia 0,01% măreşte acţiunea bacteriostatică a sării de amoniu cuaternar (metalul din pereţii celulelor microorganismelor rezistente este chelat de EDTA Na_2) (12).

În condiţiile de lucru toate soluţiile preparate sînt izotonice, sterile şi cu pH cuprins între 5,8 şi 6,8.

La fiecare dintre preparate s-au determinat conversabilitatea în curs de 30 de zile, densitatea cu ajutorul picnometrului, viscozitatea cu viscozimetru Höpler, indicele de refracţie cu refractometru Abbé, tensiunea superficială prin metoda presiunii maxime a bulelor de aer ce se desprind din vîrful unui capilar cufundat în soluţia respectivă.

Pe baza observaţiilor clinice, cele mai bune rezultate le-au dat preparatele realizate după formulele II, V, VIII, X, XI, XII (tabelul II).

Din ambele tabele se constată că densitatea, pH şi indicele de refracţie pentru toate preparatele nu variază.

În ceea ce priveşte viscozitatea şi tensiunea superficială a mucilagiilor de metilceluloză şi alcoolul polivinilic scad în limite mici şi numai după 30 de zile.

Soluţiile coloidale de metilceluloză 0,5 în soluţie fiziologică cu adaos de 0,3% clorbutanol sau clorură de benzalconiu 1 : 50 000 sau metilceluloză 0,75% în soluţie-tampon izotonică şi izohidrică sau în soluţie de cloruri, EDTA Na_2 şi clorură de benzalconiu pot fi folosite ca soluţii pentru lentile de contact sau ca soluţii care înlocuiesc lacrimile artificiale.

Preparatele obţinute după formulele VIII şi XII cu alcoolul polivinilic prezintă avantaj faţă de preparatele cu metil-celuloză, în sensul că mucilagiul de alcool polivinilic poate fi sterilizat în autoclav, fără a coagula la căldură.

Formula	II			V			VIII		
	La preparare	7 zile	30 de zile	La preparare	7 zile	30 de zile	La preparare	7 zile	30 de zile
Densitate	1,005 1	1,005 1	1,005 1	1,008 2	1,008 2	1,008 2	1,010 2	1,009 5	1,010 0
Vîscozitate CP	5,493	5,484	5,133	5,500	0,495	5,135	4,30	4,30	4,28
Tensiunea superficială (dyne/cm)	40,96	40,96	38,80	41,04	41,04	38,80	38,16	38,16	37,44
pH	6,5	6,3	5,8	6,5	6,4	5,9	6,4	6,4	6,2
Indice de refracţie	1,335	1,334	1,334	1,335	1,335	1,334	1,336	1,336	1,335

CERCETĂRILE BIOLOGICE ŞI CLINICE

Experimentările biologice ale mucilagiilor de metilceluloză 0,5 şi 0,75% şi alcool polivinilic 1,5% au dovedit o bună toleranţă.

Mucilagiul de alcool polivinilic permite realizarea unor pelicule mai transparente decît mucilagiile de metilceluloză şi o imagine vizuală mai clară. De asemenea, măreşte viteza de regenerare a epiteliului corneean.

Subiectiv, bolnavii care au utilizat aceste mucilagii nu au semnalat nici o jenă deosebită la nivelul ochiului, cînd preparatul venea în contact cu conjunctiva sau corneea.

În ceea ce priveşte influenţa mucilagiilor asupra toleranţei lentilelor de contact, s-a constatat că preparatele cu alcool polivinilic 1,5% şi metilceluloză 0,75% au dat rezultatele cele mai bune.

Umectarea lentilelor hidrofobe tip corneean, confecţionate din metacrilat de metil, rezultă prin absorbţia selectivă a soluţiilor propuse pe suprafaţa plasticului. Forţele hidrofobe ale moleculelor absorbite se orientează spre materialul plastic hidrofob, iar forţele hidrofilice se orientează spre soluţia apoasă de macromolecule.

Pe această cale, agenţii umectanţi produc o punte de legătură între materialul plastic hidrofob şi faza apoasă, prin aceasta producîndu-se umectarea.

Soluţiile produc un înveliş protector pe suprafaţa lentilei de contact şi împiedică transferul depozitului sebaceu de la suprafaţa pielii pe lentilă.

Ele produc o lubrefiere între lentilă şi suprafaţa de contact şi stabilizează lentila pe deget, uşurînd inserţia ei pe globul ocular.

Adezivitatea şi puterea de umectare a ambelor mucilagii este bună. Între lentilă şi cornee se formează o peliculă omogenă şi consistentă, protejînd epiteliul corneean de contactul direct cu materialul plastic. Ambele

mucilagii au fost suportate mai bine, secreţiile sebacee fiind pentru ambele mucilagii mai reduse.

Controlul sterilităţii pentru germenii bacterieni şi micoză s-a făcut cu produsele proaspete şi după 15, 30, 60, 90 de zile. Toate însămînţările

Tabelul II

X			XI			XII		
La preparare	7 zile	30 de zile	La preparare	7 zile	30 de zile	La preparare	7 zile	30 de zile
1,008 2	1,008 2	1,008 2	1,008 2	1,008 2	1,008 2	1,010 2	1,009 0	1,009 4
11,105	11,90	11,80	5,600	5,600	5,584	4,29	4,29	4,25
49,90	49,90	48,85	41,84	41,84	40,40	30,96	30,96	28,80
6,8	6,8	6,7	6,2	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
1,335	1,335	1,334	1,334	1,334	1,334	1,336	1,336	1,336

au fost făcute pe geloză sînge, bulion glucozat 2% şi Sabourand. În condiţii de preparare, nu s-a observat dezvoltarea unei flore microbiene în interval de 90 de zile.

CONCLUZII

S-au stabilit componentele pentru şase soluţii magistrale constituite din vehicule ce conţin macromolecule de metilceluloză şi alcool polivinilic.

În cazul fiecărui preparat s-a determinat viscozitatea, pH, tensiunea superficială şi indicele de refracţie.

Cercetările biologice şi clinice au arătat că preparatele realizate sînt bine tolerate şi pot servi ca mucilagii pentru lentile de contact şi ca substituenţi ai lichidului lacrimal.

Preparatele pe bază de alcool polivinilic dau o peliculă transparentă şi au proprietăţi umectante asemănătoare şi uneori mai bune decît cele de metilceluloză.

BIBLIOGRAFIE

1. SWAN K. C. — *Boll. Chem. Farm.*, 1960, nr. 5, p. 286.
2. MUELLER W., DEARDORFF D. L. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1956, nr. 1, p. 334.
3. AQUILAR BARTOLUME — *Arch. Soc. Ophtal. Hisp. Amer.*, 1957, vol. 17, nr. 2, p. 203.
4. KOEZANOSKI I. Z., HIND H. W., SZEKELY I. J. — *Amer. Pharm. Ass.*, 1962, iunie, p. 417—424.
5. EALPH T. F. — *Amer. J. Opht. hal.*, 1957, vol. 44, p. 814.
6. TRAUTMANN I. — *Dtsch. Gesundh. Wes.*, 1957. nr. 7, p. 317.
7. KRISHNA N., MITCHELL B. — *Amer. J. Ophtal.*, 1965, vol. 59, nr. 5.
8. KRISHNA N., BROW F. — *Amer. J. Opthal.*, 1964, vol. 57, p. 99—106.
9. BROW F. — *Amer. J. Opthal.*, 1964, vol. 57, p. 99—106.
10. RUNTI C. — *Boll. Chem. Pharm.*, 1960, nr. 5, p. 286.
11. * * * — *Amer. J. Opthal.*, 1965, vol. 60, nr. 4, p. 27.
12. BRĂILEANU CL., FICA C., BOTEZ W., RĂDUCANU R. — *Oftalmologia (Buc.)*, 1966, nr. 3, p. 233—234.
13. MAC GREGOR, ELLIKER I. — *Canad. J. Microbiol.*, 1958, nr. 4, p. 499.

Articol intrat în redacţie la 28.VI.1968.

Indicele de clasificare: 615.415.5:617.7

SIMPOZIOANE

Simpozion internaţional asupra cicloserinei

Simpozionul internaţional asupra cicloserinei, la care au participat numeroşi ftiziologi italieni şi străini reprezentînd 24 de ţări din 3 continente, a avut loc în zilele de 11 şi 12 V. 1968 la Milano, în auditoriul Farmitalia (Preşedinte : prof. Daddi).

Republica Socialistă România a fost reprezentată la acest simpozion de către prof. C. Anastasatu, S. Algeorge şi P. Georgescu.

În timpul congresului s-au luat în discuţie diferitele aspecte experimentale şi clinice ale activităţii antituberculoase a cicloserinei, antibioticul care este considerat actualmente unul din remediile cele mai interesante în tratamentul diferitelor forme de tuberculoză.

Conform importanţei cazuisticii de care se dispune, cuprinzînd peste 11 000 cazuri tratate cu cicloserină asociată cu alte medicamente, s-au obţinut următoarele rezultate : 67% pozitive ; 29% medii ; 3% negative.

Datele comunicate cu privire la rezistenţa la cicloserină sînt foarte interesante.

Toţi participanţii au recunoscut unanim că cicloserina prezintă un mare avantaj faţă de alte remedii antituberculoase în privinţa apariţiei rezistenţei care se manifestă rar şi care permite, totuşi, perioade de tratament deosebit de lungi cu cicloserină.

În concluzie, Simpozionul internaţional asupra cicloserinei, care urmărea în special să prezinte rezultatele unei vaste experimentări clinice cu acest antibiotic, a confirmat că preparatul ocupă o poziţie de prim plan în diferitele scheme ale terapiei tuberculozei. Într-adevăr are o acţiune antituberculoasă care poate fi utilizată pe perioade foarte lungi, dat fiind că rezistenţa electivă faţă de acest compus se instalează foarte rar, spre deosebire de ce se întîmplă cu majoritatea celorlalte medicamente antituberculoase. Pe de altă parte, analiza unei cazuistici foarte vaste a permis să se delimiteze cu precizie toleranţa faţă de acest antibiotic. Este aproape sigur că nu provoacă efecte secundare nedorite dacă se aleg bolnavi care nu prezintă tare neurologice de etilism sau stări speciale ale sistemului nervos central ; eventualele efecte colaterale dispar, totuşi, după întreruperea tratamentului.

Chiar şi în acest sens, cicloserina este diferită de alte medicamente antituberculoase care au, din păcate, rezultate nu numai funcţionale după tratamente prelungite.

Lucrările simpozionului vor putea fi cerute la Secretariatul Simpozionului internaţional asupra cicloserinei, Viale Bezzi 24, Milano, Italia.

P. Ionescu Stoian

RECENZII

SVEN MOESCHLIN. KLINIK UND THERAPIE DER VERGIFTUNGEN (CLINICA ȘI TRATAMENTUL INTOXICAȚIILOR)

ed. a IV-a, 750 p., 99 ilustrații, Ed. G. Thieme, Stutgart

Această vastă monografie are la bază o inestimabilă documentație, achiziționată de prof. Sven Moeschlin, în Clinica medicală din Zürich, pe care a condus-o ani de zile. Apărută pentru prima oară în 1951, în limba germană, lucrarea se reeditează în 1955, 1956, 1959, 1964 și 1965, în engleză, germană, italiană, spaniolă și poloneză. Ultima apariție din 1965, în limba germană, reprezintă o ediție integral revizuită și adăugită în care au fost introduse substanțe medicamentoase noi și dezvoltate unele capitole mai importante. S-au reconsiderat și modernizat o serie de tratamente clasice și s-au adus noi elemente la unele categorii de otrăviri a căror incidență a crescut în ultimii ani.

Lucrarea este alcătuită din 2 părți: „Generalități" și „Elemente de toxicologie specială".

Datele înscrise la partea de generalități sînt exprimate statistic în raport cu frecvența și tipurile de otrăviri (din totalul cazurilor luate în evidență, 66% reprezintă sinucideri, 24% accidente și 10% intoxicații profesionale).

Sînt expuse apoi principiile generale în terapia otrăvirilor raportate la calea de pătrundere a toxicului în organism: enterală, orală, conjunctivală, parenterală (subcutană sau intramusculară), prin piele, inhalare etc.

În continuare, autorul discută despre necesarul minim de antidoturi, care trebuie să existe în trusa oricărui medic practician; baremul clasic fiind completat cu o serie de agenți terapeutici moderni, care s-au dovedit deosebit de utili în intervenții (Bemegrid, Pan, Toxogonina, Deferrioxamina, Ca Na_2 — EDTA Micoren, BAL Aramină etc.).

Partea de toxicologie specială se împarte, la rîndul ei, în două mari capitole: otrăvirile provocate de substanțele anorganice și cele cauzate de compușii organici.

Capitolul otrăvirilor de natură anorganică începe cu descrierea metalelor grele și a compușilor acestora, după care sînt prezentate metalele alcalino-pămîntoase și alcaline. Urmează grupa metaloidelor, iar în încheiere sînt descrise intoxicațiile cu acizi corosivi și alcalii.

Sistematizarea materialului s-a făcut în funcție de importanța substanței și de poziția ei în scara intoxicațiilor. În linii mari, scheletul lucrării este alcătuit din cauzele și sursele intoxicației, acțiunea, repartiția și depozitarea otrăvirii în organism, metode de indentificare. simptome clinice subiective și obiective, atît pentru intoxicațiile cronice, cît și pentru cele acute, diagnosticul diferențial, măsuri de profilaxie și de tratament simptomatic și specific. Fiecare capitol este însoțit de o bogată iconografie.

Capitolul otrăvurilor provocate de compușii organici se deschide cu oxidul de carbon, toxic căruia autorul îi acordă o atenție deosebită. El reprezintă astăzi unul din compușii chimici cu incidență foarte ridicată pe scara intoxicațiilor, fie prin inhalarea gazului de iluminat nedetoxicat (6—12% CO) sau a gazului de eșapament, care elimină în spațiul închis circa 4—7% CO.

Urmează acidul cianhidric și sărurile sale, grupa alcoolilor (metanol și etanol), acizii organici, aldehidele și cetonele, după care autorul prezintă clasa mare a hidrocarburilor. Aminoderivații hidrocarburilor aromatice sînt deosebit de importanți, deoarece din rîndul lor fac parte o serie de medicamente de sinteză introduse recent în terapeu-

tică : acetazolamida, salidiureticele din seria Clorotiazidei, antidiabeticele de tipul Tolbutamidei, Carbutamidei şi Clorpropamidei, antiulcerosul Salazopirina etc.

O grupă de substanţe cu numeroşi reprezentaţi înscrişi în arsenalul terapeutic este aceea a medicamentelor analgezice şi antipiretice. Alături de clasicele Aspirină, Piramidon şi Fenacetină, la care s-au depistat, după intervale mari de folosire (68 de ani la Fenacetină şi 34 de ani la Piramidon), reacţii secundare grave (leziuni gastrice şi renale, agranulocitoză etc.), autorul prezintă şi alţi compuşi ca : Novalgina, Butazolidina, Atofanul Petidina, Metadomul, Dextromoramida etc.

Urmează un capitol interesant, care se ocupă de răşinile sintetice. Acţiunea lor poate fi desensibilizare pentru piele, mai ales în timpul procesului de fabricaţie şi mai puţin datorită utilizării (Nylon-Ecaprolactam) sau iritantă pentru tractul respirator (Toluoldiizocianat).

Intoxicaţiile cu somnifere sînt prezentate sub trei aspecte distincte : otrăviri acute (majoritatea cu scop de sinucidere), ortăviri cronice (ca urmare a creării obişnuinţei) şi sensibilizările. În cadrul capitolului sînt discutate şi embriopatiile, fenomen care a cauzat atît de mare panică în lumea medicală.

Autorul acordă un amplu spaţiu importantului capitol al insecticidelor, substanţe toxice cu implicaţii multiple în problemele de protecţia muncii.

După insecticidele clorurate, este trecută în revistă grupa inhibitorilor de colinesterază (pestox, mintacol şi în special parathion).

Otrăvirile cu substanţele vegetale se cunosc din cele mai vechi timpuri. Folosirea pe scară largă a opiului, morfinei, cocainei, heroinei şi a altor derivaţi, cu toate consecinţele grave pe care le implică, impune acordarea unui vast spaţiu acestei grupe de substanţe.

Printre principiile active extrase din diferite plante medicinale mai sînt descrise : Colchicina şi derivaţii săi (Demelcocin), Aconitina, Gelsemina, Veratrina, Stricnina, Conina, Curara, Picrotoxina etc.

Urmează importanta grupă a glicozidelor cardiace, reprezentate prin Digitală, Strofantina şi Scilla. Pe acelaşi plan sînt situate glicozidele din speciile de *Convalarina, Gratiolla* şi *Helleborul.*

Analepticele şi stimulentele alcătuiesc o grupă terapeutică de mare importanţă în arsenalul medicinei moderne ; parte din medicamente sînt folosite de multă vreme în terapie : Cafeina, Teobromina, Teofilina, Aminofilina, Lobelina, Efedrina şi Adrenalina, altele fiind de dată mai recentă : Coramina, Isoprenalina, Privina şi Nafazolina.

La capitolul aminelor de trezire (Amfetamina, Metamfetamina şi derivaţii), autorul face o menţiune specială asupra pericolului pe care îl prezintă folosirea acestor medicamente în doparea sportivilor. Terapia cu medicamente antidepresive reprezintă o achiziţie recentă în bolile sistemului nervos central. Timolepticele şi inhibitorii de MAO constituie astăzi medicamente foarte preţioase pentru combaterea stărilor depresive, dar tot atît de periculoase, date fiind numeroasele lor contraindicaţii şi accidente grave, pe care le pot provoca.

În sfîrşit, autorul trece în revistă accidentele antibioterapiei : peniciline de bio- şi semisinteză, streptomicine, tetracicline, cloramfenicol, alături de alte 21 de antibiotice.

În scopul consultării materialului cu mai multă uşurinţă, autorul a inclus în lucrare un index pe capitole, grupe şi subgrupe, un altul alfabetic pentru fiecare substanţă descrisă şi de asemenea, a întocmit un tabel cu indicarea paginii la care poate fi reperat un anumit simptom (clasificat pe aparate şi organe) şi, în sfîrşit, o ultimă listă cu enumerarea, în cadrul fiecărui simptom, a substanţelor ce pot fi făcute responsabile de provocarea lui.

„Klink und Therapie der Vergiftungen" reprezintă, fără îndoială, pentru etapa actuală de dezvoltare a arsenalului terapeutic, la care se adaugă şi răspîndirea pe scară din ce în ce mai largă a substanţelor chimice folosite în industrie, agricultură economie forestieră şi chiar în gospodărie, o lucrare deosebit de necesară.

Punerea la dispoziţia medicului şi farmacistului practician a unor date cu ajutorul cărora să poată interveni în timp util şi cu maximum de eficienţă în combaterea accidentelor provocate de medicamente sau de alte substanţe chimice reprezintă un ajutor preţios adus în acţiunea de ocrotirea sănătăţii. De aceea, considerăm că traducerea lucrării lui Sven MOESCHLIN şi în limba română şi difuzarea ei în instituţiile sanitare ar constitui o măsură bine venită.

Graziella Baicu

E2159

SUMARUL PE PROBLEME AL REVISTEI FARMACIA PE ANUL 1968

Botanică-farmacognozie

C. Constantinescu, Rosa Veidenfeld, Lia Sommer, Margareta Radian, Elena Cristea — *Acțiunea unor uleiuri vegetale* in vitro *asupra timpului Howel la hemofilici (Notă preliminară)*, p. 5—12

Eug. Constantinescu, Doina Albulescu, Ecaterina Nichiforescu, Maria Chiliment, Stela Mitea — *Contribuții la stabilirea corelației dintre derivații o-dihidrofenolici și uleiul volatil în* Lamium galeobdolon (L) *Crantz și* Folium menthae, p. 21—29

R. Zitti, V. Calcandi, Iosefina Calcandi, Silvia-Marieta Gruia, Elena Ioachimescu — *Studiul florei medicinale spontane din raionul Moldova Nouă*, nr. 1, p. 29—35

Elena Tarpo — *Contribuții la studiul izolării patuletrinei din florile de* Tagetes patula, nr. 2, p. 93—99.

Maria Retezeanu — *Contribuții la studiul acțiunii EDTA asupra celulei vegetale. Nota I. Influența EDTA asupra nucleolului*, nr. 2, p. 99—107

Elena Tarpo, Marcela Gheorghiu, O. Bojor — *Contribuții la identificarea și cartarea florei medicinale spontane din raionul Bacău*, nr. 3, p. 163

Elena Tarpo, O. Contz, Marcela Gheorghiu — *Contribuții la studiul izolării ammajinei din fructele de* Ammi majus L., *aclimatizată în Republica Socialistă România*, nr. 1, p. 213

Nadejda Pîslărașu, Ana-Safta Nistorică — *Contribuții la studiul chimic al plantei* Sophora prodani Anders, nr. 4, p. 219.

Rodica Oțeleanu, Maria Retezeanu — *Contribuții la studiul acțiunii pe celula vegetală a unor derivați disubstituiți ai acilpiperazinei*, nr. 5, p. 279—288

C. Csedö, V. Cîmpeanu — *Cercetări de selecție, efectuate la ardeiul iute* (Capsicum annuum L.), între anii 1963 și 1966, nr. 5, p. 289—292

M. V. Vasilescu — *Contribuții la studiul soluțiilor, extractive. Nota I. Date în legătură cu extracția rutozidului din produsele vegetale*, nr. 6, p. 341—346

Gh. Suciu — *Cercetări asupra florilor de* Tilia tomentosa Much. *Nota I. Conținutul în mucilagii*, nr. 6, p. 347—353

H. Rothbächer, Florentina Șuteu, A. Kraus — *Mentoli izomeri în uleiul de* Mentha piperita *românesc*, nr. 6, p. 355—363

T. Maroș, G. Racz, I. Sereș-Sturm, E. Balint, Margareta Hints, E. Poenaru — *Efectele extractului de sulfină* (Melilotus officinalis) *asupra regenerării ficatului de șobolan*, nr. 7, p. 409—414

Maria Retezeanu — *Contribuții la studiul acțiunii EDTA asupra celulei vegetale. Nota II. Influența EDTA asupra nucleului*, nr. 7, p. 415—424

Marcela Gheorghiu — *Contribuții la studiul acumulării Furanocromonelor din specia* Ammi visnaga (L) Lam., *aclimatizată în Republica Socialistă România*, nr. 7, p. 425—430

G. Racz, Maria H. Peter — *Valoarea diagnostică a țesutului epidermic în identificarea frunzelor oficinale în Farmacopeea Română (ediția a VIII-a)*, nr. 7, p. 435—440

E. Grigorescu, M. Lazăr, Minodora Gafencu, G. Gaiță, studenții Constanța Rogojină, Media Memet, Elena Judic, Mariana Georgescu, Pierina Teodoru, Doina Gheța — *Metode noi în farmacognozie. Metoda cromatografică, instrument pentru determinarea identității și structurii substanțelor în chimia vegetală. Cercetarea substanțelor flavonice*, nr. 8, p. 459

A. Ionică, D. Cachiţă Cosma, Maria Şeicaru — *Date privind efectul diferitelor comutaţii de heteroanxină asupra stimulării creşterii plantulelor* de Datura stramonium, nr. 8, p. 477

M. Ionescu, G. Ràcz, Maria Kelemen, Elisabeta Ràcz-Kotilla, R. Deac — *Acţiunea diuretică a extractului apos de* Stigmata maydis *la cîini cu rinichi autotransplantaţi,* nr. 8, p. 483

R. Zitti, Elena Ioachimescu, — *Studiul florei medicinale spontane din fostul raion Topliţa,* nr. 8, p. 489

E. Grigorescu — *Bazele biogenetice ale formării principiilor active din plante,* nr. 10, p. 583

J. Lacharme, A. Ionică — *Utilizarea culturilor de ţesuturi vegetale în cercetările fundamentale practice şi farmacodinamice,* nr. 11, p. 641

Eug. Constantinescu, Viorica Istudor, Georgeta Rîndaşu, Mariana Agrigoroaiei, S. Forstner — *Contribuţii la studiul farmacognostic al plantei* Echium Rubrum Jvig, nr. 12, p. 719

Nadejda Pîslăraşu — *Studiul constituenţilor azotaţi şi lipidici din planta* Sophora prodani Anders, nr. 12, p. 731

Doina Albulescu, Denisa Mihele — *Contribuţii la studiul farmacognotic al produselor Herba anserinae şi Herba agrimoniae,* p. 545

Tehnică farmaceutică

L. Ádám — *Polietilenglicolii în practica farmaceutică,* nr. 1, p. 13—21

Ştefania Enache, T. Constantinescu, Vera Gamenţi — *Contribuţii la separarea componentelor active din antinevralgicele „S",* nr. 1, p. 51—55

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Cedarea substanţei active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă de polietilenă amil-sodiu. II. Cercetarea fenomenului de udare a comprimatelor de polietilenă amil-sodiu de către lichidele digestive artificiale,* nr. 2, p. 65—75

P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Cedarea* in vitro *a substanţei active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de polietilenă amil-sodiu. III. Dinamica de cedare a unor comprimate — modele experimentale — în funcţie de pH, de conţinutul şi temperatura lichidelor eluante,* nr. 2, p. 75—84

Ecaterina Nichiforescu, D. Winter, Sanda Sauvard, Cornelia Stănescu — *Consideraţii asupra preparării unui extract hidroalcoolic din frunzele de* Cynara scolymus, nr. 2, p. 113—119

P. Ionescu-Stoian, E. Savopol, Despina Şerbănescu, Verona Ionică — *Interacţiunea excipienţilor cu medicamente. Nota II. Influenţa agenţilor ajutători macromoleculari asupra dializei unor substanţe medicamentoase,* nr. 3, p. 129

A. Moldovan — *Cedarea substanţelor active din comprimatele cu acţiune prelungită pe bază de matriţă de polietilenă amil-sodiu. Nota I. Adsorbţia şi condensarea capilară pe polietilena amil-sodiu,* nr. 3, p. 139

E. Gafiţeanu — *Cercetări asupra preparării soluţiei sterile de indigotiudisulfonat de sodiu,* nr. 3, p. 145

V. Ignat, T. Constantinescu — *Relativ la controlul de calitate al pirazinarnidei ca atare şi din diferitele forme farmaceutice,* nr. 3, p. 151

Şt. Csutak, Despina Eustafievici, N. Nagy, Gertrud Nemeş — *Observaţii cu privire la activitatea, stabilitatea şi întrebuinţarea soluţiilor injectabile de cloramfenicol,* nr. 3, p. 177

E. Puşcaru, I. Bădescu, Paulina Grinţescu, Maria Stoianovici — *Pulberi medicamentoase precondiţionate, pentru suspensii orale* ex tempore, nr. 4, p. 205

Otilia Bugnariu, Adriana Popovici — *Studiul comparativ al ambalajelor de mase plastice folosite pentru comprimate şi drajeuri,* nr. 4, p. 239—244

C. Popescu, Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Ar. Popescu — *Studiul dispersiei gudroanelor cu agenţi tensioactivi,* nr. 5, p. 257—269

Cl. Brăileanu, Cornelia Fica, Elena Gherghiniu — *Determinarea tensiunii limită de deplasare a unor unguente* (Nota II), nr. 5, p. 271—278

Marcela Bauer, Elena Creţu, Minodora Gafencu, Suzana Silvestru, Eugen Pavel, E. Grigorescu — *Utilizarea cromatografiei în practica farmaceutică. Identificarea rapidă folosind cromatografia pe hîrtie a aureomicinei, sulfatiazolului, cloramfenicolului, nitrofuranului, criogeninei în unele prescripţii magistale,* nr. 5, p. 293—298

V. Ciocănelea, I. Banu, Gh. Suciu, L. Munteanu, Laurenţia Pastor, Letiţia Marcu — *Date privind supozitoarele cu salicilamidă,* nr. 6, p. 331—334

V. Ciocănelea, Otilia Bugnariu, Adriana Popovici, Viorica Filipaş, Aurelia Rub-Saidac, I. Tomoioagă — *Forme medicamentoase vitaminizate avînd ca suport granule expandate. V. Granulate expandate cu săruri minerale de calciu fosfor, vitamina C şi D_2,* nr. 7, p. 391—394

E. Grigorescu, Minodora Gafencu, E. Bîlbîie — *Aplicațiile cromatografiei în practica farmaceutică Identificarea rapidă a tetraciclinelor și a cloramfenicolului la nivelul mesei de analiză*, nr. 7, p. 431—434
Victoria Georgesi, Maria Pop, Aurora Popescu, Lucia Ionescu — *Prepararea supozitoarelor vaginale cu turbă mineralizată de Stobor, folosite în tratamentul diferitelor afecțiuni ginecologice*, nr. 8, p. 497
P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Cedarea* in vitro *a substanțelor active din comprimatele cu acțiune prelungită pe bază de matriță de polietilenă amil-sodiu. Nota IV. Variația rezistenței mecanice a comprimatelor de polietilenă amil-sodiu la modificarea presiunii de comprimare*, nr. 9, p. 525
Silvia Boteanu, Maria Medianu, H. Hoffmann — *Influența agenților fizici asupra formelor farmaceutice cu antibiotice. Nota I. Comprimate cu novobiocină*, nr. 9, p. 539
A. Moldovan, Maria Medianu, Elena Aiteanu — *Comprimate antitusive cu acțiune prelungită. Studiul unor factori privind condițiile de preparare și dinamica de cedare*, nr. 9, p. 561
Elena Georgescu, Olga Baron, Sanda Coroi — *Proiect de monografie generală,* Solutiones ophtalmicae *pentru suplimentulu F.R.* VIII, nr. 9, p. 569
P. Ionescu-Stoian, A. Moldovan — *Cedarea* in vitro *a substanțelor active din comprimatele cu acțiune prelungită pe bază de matriță de polietilenă amil-sodiu. Nota V. Variația dinamicii de cedare* in vitro *a substanțelor active din comprimatele cu acțiune prelungită, pe bază de matriță de polietilenă A.S., în funcție de rezistența mecanică a comprimatelor*, nr. 10, p. 601
E. Savopol, Despina Șerbănescu, C. Iliescu, Cornelia Fica — *Suspensii farmaceutice* (Nota III), nr. 11, p. 675
A. Rub-Saidac, O. Bugnariu, V. Filipaș, A. Popovici, V. Ciocănelea, E. Tonk, E. Pop — *Studii asupra unor noi formule de unguente destinate tratamentului pielii copiilor nou-născuți*, nr. 11, p. 683
N. Maximescu, N. Oprescu — *Mase de umplere. Nota I. Forme farmaceutice pe bază de antibiotice și chimioterapice în suspensie, folosite în cavitățile tuberculoase osteoarticulare*, nr. 12, p. 737
Stela Negoiță, A. Gheorghiu, Elena Gherghiniu, A. Conu — *Forme medicamentoase. Geluri cu ihtiol și corticosteroizi*, nr. 12, p. 745
Cornelia Fica, Cl. Brăileanu, Ana Carota, Eug. Rațiu — *Mucilagii de metilceluloză și alcool polivinilic folosite ca soluții oftalmice pentru lentile de contact și înlocuitori ai secreției lacrimale*, nr. 12, p. 757

Toxicologie

I. Popa-Zeletin, Maria Popescu — *Încercări de înlocuire a atropinei în tratamentul intoxicațiilor cu compuși organo-fosforici* (COF), nr. 1, p. 39—47
Venera Zielinski, I. Ionescu — *Riscul de intoxicație cu mercur prin folosirea cremelor cu mercur biclorat amoniacal*, nr. 1, p. 47—51
V. Galea, N. Preda — *Aspecte ale toxicității substanțelor macromoleculare folosite în practica farmaceutică*, nr. 6, p. 321—325
I. Popa, Angela Voicu, Gh. Borș, N. Ioanid — *Separarea fluorului cu ajutorul schimbătorilor de ioni*, nr. 6, p. 335—339
Gh. Borș, I. Popa, Angela Voicu — *Asupra separării primidonei și fenobarbitalului din material biologic*, nr. 10, p. 613
Gh. Borș, I. Popa, Angela Voicu — *Asupra separării cromatografice a aldrinei și dialdrinei în cercetarea toxicologică*, nr. 11, p. 653

Științe biologice

Veronica Căruntu, Ileana Rebedea — *Rezultate terapeutice obținute în infecții digestive acute cu Intestopan*, nr. 4, p. 235—238
C. Apreotesei — *Contribuții la dozarea colesterolului total din serul sanguin*, nr. 6, p. 363—370
S. Torjescu, Maria Marinescu, Elena Ananin — *Medicația antiateromatoasă*, nr. 7, p. 385—390
S. Pop, F. Gagiu, Viorica Aruștei, M. Kory, C. Tomuș, Gh. Csavassy, Elena Bebeșel — *Acțiunea citostatică a 2-alilamino-4-metil-5-acetiltiazol și a 2-alilamino-4-etil-5-metiltiazol determinată pe alga verde monocelulară* Scenedesmus acutus (Meyen) *Chod*, nr. 7, p. 405—408
D. Răducanu, Tr. Ciucă — *Acțiunea teratogenă a unor medicamente*, nr. 8, p. 449
Em. Manolescu — *Chimioterapice antituberculoase*, nr. 9, p. 513

Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — *Studiul* in vitro *al variaţiilor activităţii glutamic-oxalacetic-transaminazei hepatice şi cerebrale, sub acţiunea amitalului sodic, în funcţie de concentraţie*, nr. 10, p. 623

Matilda Rosetti, Teodora Tohăneanu, Maria Şeicaru, Şt. Tămăşdan, I. Feraru — *Studiul* in vitro *al variaţiilor activităţii pirofosfatazei hepatice şi cerebrale, sub acţiunea amitalului sodic, în funcţie de concentraţie*, nr. 11, p. 663

Ştefania Balliu, Silvia Boteanu — *Cercetări asupra determinării activităţii microbiologice a antibioticelor din amestecuri*, nr. 11, p. 669

Chimie

M. Vanghelovici, C. Bilegan — *Sinteza unor noi alcooli terţiari cu o eventuală acţiune hipocolesterolemiantă*, nr. 1, p. 1—4.

Lucreţia Istrătescu-Guţi — *Determinarea acidului ascorbic în prezenţa sărurilor de fier*, nr. 1, p. 35—38

H. Beral, Viorica Stoicescu, Cornelia Ivan, P. Zugrăvescu — *I. Dozarea clorhidratului de cisteină*, nr. 2, p. 107—112

F. Gagiu, G. Csavassy, E. Bebeşel — *Contribuţii la studiul compuşilor potenţial citostatici. Sinteza unor noi haloacetilderivaţi tiazolici*, nr. 3, p. 171

E. Popper, Iulia Pitea — *Studiul conductometric şi potenţiometric al reacţiei cationilor metalelor grele cu 2-mercapto-5-anilino-1, 3, 4-tiodiazol*, nr. 4, p. 193

I. Grecu, Silvia Barbu — *O nouă metodă de determinare a clordiazepoxidului*, nr. 4, p. 199

D. Hurduc, N. Bonciocat — *Asupra absorbţiei la interfaţa mercur-electrolit a unor substanţe de interes farmaceutic*, nr. 4, p. 227

I. Grecu, Silvia Barbu — *Contribuţii la studiul dozării clofedianolului*, nr. 6, p. 327—330

Vera Georgescu-Pazarina, Ana Cosmin — *Dozarea spectrofotometrică în ultraviolet a produsului Tolazolin din comprimate şi soluţii injectabile*, nr. 6, p. 371—375

I. Grecu, Elena Curea — *Studiu spectrofotometric asupra sistemului Co (II)-dihidrazinftalazin*, nr. 7, p. 397—404

Al. Silberg, Margareta Ruse, Z. Frenkel — *Contribuţii la studiul tiazolilor (XIX). Sintezele unor analogi ai procainamidei conţinînd şi un nucleu tiazolic*, nr. 8, p. 455

V. Dobre, Gr. Maltezeanu — *Cercetări farmacologice asupra unor derivaţi ai acizilor N,N-bis-(2-cloretil)-aminobenzoici II. Derivaţi ai acizilor 4-alchilbenzoici*, nr. 8, p. 467

M. Madgearu, H. Beral, Elena Cuciureanu — *Studiul titrărilor amperometrice la electrozi diferiţi*, nr. 8, p. 471

Gh. Morait, Paraschiva Bîrză, V. Turculeţ — *Contribuţii la analiza aminofenazonei din amestecuri farmaceutice (Nota II)*, nr. 9, p. 533

Maria Gáspár, I. Papp — *Studiul determinărilor polarografice a santoninei. Nota I. Influenţa pH-ului asupra reproductibilităţii curbelor polarografice*, nr. 9, p. 555

Ana Serper — *Baza Manich, derivaţi ai piperazinei. Nota II. Noi derivaţi ai 4-(benzoiletil)-1-benzoil piperazinei*, nr. 10, p. 617

Maria Gáspár, I. Papp — *Studiul determinării polarografice a santoninei. Nota II. Influenţa vitezei de picurare a mercurului şi influenţa temperaturii asupra înălţimii treptei*, nr. 10, p. 629

F. Gagiu, Elena Bebeşel — *Cercetări asupra unor noi compuşi potenţial citostatici. I.* N_4*-haloacetil-*N_1*-alchilbenzensulfonamide*, nr. 11, p. 657

S. Groskovski — *Despre reactivitatea derivaţilor N,N'-dipiperidinacil-piperazine în reacţia de cuaternizare*, nr. 12, p. 715

Organizare şi istoria farmaciei

Şt. Gămănescu, Ed. Müller — *Contribuţii la istoria farmaciei în oraşul Caransebeş, pînă în anul 1859 (Partea I)*, nr. 1, p. 55—58

T. Postelnicu — *Unele aplicaţii ale statisticii matematice în cercetarea farmaceutică*, nr. 2, p. 85—93

Al. G. Raicoviceanu, C. I. Bercuş — *Din trecutul farmaciştilor din Moldova*, nr. 2, p. 119

Şt. Gămănescu — *Primele începuturi ale asistenţei cu medicamente în staţiunea Herculane*, nr. 5, p. 299—302

E. Gheorghiu — *Documente privind efectuarea de analize în farmaciile bucureştene din secolul al XIX-lea*, nr. 11, p. 693

E 2159

INDEXUL ALFABETIC AL AUTORILOR PE ANUL 1968

[stamp]

A

Adam L., p. 13
Agrigoroaiei Mariana, p. 719
Aiteanu Elena, p. 561 ; ...
Albulescu Doina, p. 21 ; 545 ; ...
Ananin Elena, p. 385
Apreotesei C., p. 363
Arustei Viorica, p. 405

B

Balint E., p. 163 ; 409
Balliu Ştefania, p. 669
Banu I., p. 331
Barbu Silvia, p. 199 ; 327
Baron Olga, p. 569
Bauer Marcela, p. 293
Bădescu I., p. 205
Bârză Paraschiva, p. 533 ; ...
Bebeşel E., p. 171 ; 405 ; 657
Beral H., p. 107 ; 471
Bercuş C. I., p. 119
Bîlbîie E., p. 431
Bilegan C., p. 1
Bojor O., p. 163
Bonciocat N., p. 227
Borş Gh., p. 335
Boteanu Silvia, p. 539 ; 669
Brăileanu Clement, p. 257 ; 271 ; 757
Bugnariu Otilia, p. 239 ; 391 ; 683

C

Calcan•i Iosefina, p. 29
Calcandi V., p. 29
Carata Ana, p. 757
Căruntu Veronica, p. 235
Chiliment Maria, p. 21
Cîmpeanu N., p. 289
Ciocănelea V., p. 331 ; 391 ; 683
Ciucă Tr., p. 449
Constantinescu C., p. 5
Constantinescu Eug., p. 26 ; 719
Constantinescu T., p. 51 ; 151
Contz O., p. 213
Conu A., p. 745
Coroi Sanda, p. 569
Cosma Cachita D., p. 477
Cosmin Ana, p. 371
Creţu Elena, p. 293
Cristea Elena, p. 5
Csedö C., p. 289
Csutak St., p. 177
Csavassy Gh. p. 171 ; 405
Cuciureanu Elena, p. 471
Curea Elena, p. 397

D

Dobre V., p. 467
Deac R., p. 483

D

Enache Ştefania, p. 51
Eustafievici Despina, p. 177

F

Feraru I., p. 623 ; 663
Fica Cornelia, p. 257 ; 271 ; 675 ; 757
Filipaş Viorica, p. 391 ; 683
Forstner S., p. 719
Frenkel Z., p. 455

G

Gafencu Minodora, p. 293 ; 431 ; 459
Gafiţeanu E., p. 145
Gagiu F., p. 171 ; 405 ; 657
Gaiţă G., p. 459
Galea V., p. 321
Gamenţi Vera, p. 51
Gămănescu Şt., p. 55 ; 299
Gaspar Maria, p. 555 ; 629
Georgescu Elena, p. 569
Georgescu Mariana, p. 459
Georgescu Vera Pazarina, p. 371
Georgesi Victoria, p. 497
Gheorghiu Aurel, p. 745
Gheorghiu E., p. 299 ; 693
Gheorghiu Marcela, p. 163 ; 213 ; 425
Gheorghiniu Elena, p. 271 ; 745

Gheţa Doina, p. 459
Grecu I., p. 199 ; 327 ; 397
Grigorescu E., p. 293 ; 431 ; 583
Grinţescu Paulina, p. 208
Gruia Silvia Marieta, p. 29
Groskovski S., p. 715

H

Hints Margareta, p. 409
Hoffmann H., p. 539
Hurduc D., p. 227

I

Ignat V., p. 151
Iliescu C., p. 675
Ioachimescu Elena, p. 29 ; 489
Ioanid N., p. 335
Ionescu I., p. 47
Ionescu Lucia, p. 497
Ionescu M., p. 483
Ionescu Stoian P., p. 65 ; 75 ; 129 ; 525 ; 601
Ionică A., p. 8 ; 477 ; 641
Ionică Verona, p. 129
Istrătescu Lucreţia, p. 35
Istudor Viorica, p. 719
Ivan Cornelia, p. 171

J

Judic Elena, p. 459

K

Kelemen Maria, p. 483
Kory M., p. 405
Kraus A., p. 355

L

Lazăr M., p. 459
Lacharme J., p. 641

M

Madgearu M., p. 471
Maltezeanu Gr., p. 467
Manolescu Em., p. 513 ; ...
Marcu Letiţia, p. 331
Maroş T., p. 409
Marinescu Maria, p. 385
Maximescu N., p. 737
Medianu Maria, p. 539 ; 561
Memet Media, p. 459
Mihele Denisa, p. 545
Mitea Stela, p. 21.
Moldovan A., p. 65 ; 75 ; 139 ; 525 ; 561 ; 601
Morait Gh., p. 533 ; ...
Munteanu L., p. 331
Müler El., p. 55

N

Nagy N., p. 177
Nemeş Gertrude, p. 177
Nichiforescu Ecaterina, p. 21 ; 113
Negoiţă Stela, p. 745
Nistorică Ana-Safta, p. 219

O

Oprescu N., p. 737
Oţeleanu Rodica, p. 279

P

Papp I., p. 555 ; 629
Pastor Laurenţia, p. 331
Pavel Eugen, p. 293
Peter Maria, p. 435
Pitea Iulia, p. 193
Pîslăraşu Nadejda, p. 219 ; 731
Poenaru E., p. 409
Pop S., p. 405
Pop Maria, p. 497
Popper E., p. 193
Popa-Zeletin I., p. 39
Popa I., p. 335 ; 613 ; 653
Popescu Aurora, p. 497
Popescu Ar., p. 257
Popescu C., 257
Popescu Maria, p. 39
Popovici Adriana, p. 239 ; 391 ; 683
Postelnicu T., p. 85
Preda N., p. 321
Puşcaru E., p. 205

R

Racz-Kotilla Elisabeta, p. 483
Racz G., p. 409 ; 435 ; 483
Radian Margareta, p. 5
Răducanu D., p. 449
Raicoviceanu Al., p. 119
Raţiu Eug., p. 757
Rîndaşu Georgeta, p. 719
Rebedea Ileana, p. 235
Retezeanu Maria, p. 99 ; 279 ; 415
Rogojină Constanţa, p. 459
Rosetti M., p. 623 ; 663
Rothbächer H., p. 355
Rub-Saidac Aurelia, p. 391 ; 683
Ruse Margareta, p. 455

S

Savapol E., p. 129 ; 675
Sauward Sanda, p. 113
Serper Ana, p. 617
Sereş-Sturm I., p. 409
Silberg Al., p. 455
Silvestru Suzana, p. 293
Sommer Lia, p. 5
Stănescu Cornelia, p. 113
Stoicescu Viorica, p. 107
Stoianovici Maria, p. 205
Suciu Gh., p. 331 ; 347

Ş

Şeicaru Maria, p. 477 ; 663
Şerbănescu Despina, p. 129 ; 675
Şuteu Florentina, p. 355

T

Tarpo Elena, p. 93 ; 163 ; 213
Tămăşdan Şt., p. 623 ; 663
Teodoru Pierina, p. 459
Tohăneanu T., p. 663
Tomoioagă I., p. 391
Tomuş C., p. 405
Tönk E., p. 683
Torjescu S., p. 385
Turculeţ Virgil, p. 533 ; ...

V

Vanghelovici M., p. 1
Vasilescu M. V., p. 341
Veidenfeld Rosa, p. 5
Voicu Angela, p. 335 ; 613 ; 653

Z

Zitti R., p. 29 ; 489
Zielinski Venera, p. 47
Zugrăvescu P., p. 107

W

Weidenfeld Rosa, p. 5
Winter D., p. 113

SOMMAIRE

Travaux originaux. Recherches expérimentales

Page

P. Ionescu-Stoian, Florica Mihailesco, Natalia Vitec, Silvia Boteanu — *Contribution à l'étude de la stérilisation des médicaments injectables* . . . 705

S. Groşzkovski — *Sur la réactivité des dérivés de la N,N'-di-(pipéridin-acyle)-pipérasine dans la réaction de quaternisation* 709

Eug. Constantinesco, Viorica Istudor, Georgeta Rîndaşu, Mariana Agrigoroaiei, S. Forstner — *Contribution à l'étude pharmacognostique de la plante* Echium Rubrum Jacq 713

Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — *L'etude* in vitro *des variations de l'activité de la transaminase glutamique-oxalacétique hépatique et cérébrale sous l'action de l'amytal sodique, en fonction de la concentration* . . . 719

Nadejdea Pîslăraşu — *L'étude des constituants azotés et lipidiques de la plante* Sophora prodani Anders 725

Techniques et rationalosation du travail

N. Maximesco, N. Opresco — *Masses de plombage. Note I. Formes pharmaceutiques à base d'antibiotiques et de chimiothérapiques en suspension, utilisèss dans les cavités tuberculeuses ostéo-articulaires* 731

Stela Negoiţă, A. Gheorghiu, Elena Gherghiniu, A. Conu — *Formes médicamenteuses. Gels à ichtyol et corticostéroïdes* 739

Cornelia Fica, Cl. Brăileanu, Ana Carata, Eug. Raţiu — *Mucilages de méthylcellulose et alcool polyvinylique utilisés comme solutions ophtalmiques pour lentilles de contact et comme substituants de la sécrétion lacrymale* . . 751

Symposiums. Analyses.
Sommaire pour l'année 1968
Index alphabétique des auteurs pour l'année 1968

INHALT

Originalarbeiten. Experimentaluntersuchungen

Seite

P. Ionescu-Stoian, Florica Mihăilescu, Natalia Vitec, Silvia Boteanu — *Zur Sterilisierung infizierbarer Medikamente* 705

S. Groşzkovski — *Über die Reaktivität der N,N'-Di-(Peperidin-Acyl)-Piperazinderivaten bei der Quaternisierungsreaktion* 709

Eug. Constantinescu, Viorica Istudor, Georgeta Rîndaşu, Mariana Agrigoroaiei, S. Forstner — *Zum pharmakognostischen Untersuchung der Pflanze* Echium *rubrum Jacq.* 713

Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — In vitro- *Untersuchung der Schwankunden der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivität in Leber und Gehirn unter Amitalnatriumwirkung in Abhängigkeit von der Konzentration* 719

Nadejdea Pîslăraşu — *Untersuchung der Stickstoff- und Fettstoffbestandteile der Pflanze* Sophora prodoni Anders 725

Technik und Arbeitsrationalisierung

N. Maximescu, N. Oprescu — *Füllmassen. I. Mitteilung, Pharmazeutische Formen auf der Grundlage von Antibiotika und Chemotherapeutika in Suspension für die Füllung von tuberkulösen Knochen- und Gelenkhöhlen* 731

Stela Neogiţă, A. Gheorghiu, Elena Gherghiniu, A. Conu — *Arzneimittelformen. Ichthyol- und Kortikosteroidgele* 739

Cornelia Fica, Cl. Brăileanu, Ana Carata, Eug. Raţiu — *Methylzellulose- und Polyvinylalkochol-Schleime als Augenwasser für Kontaktlinsen und Ersatz der Tränensekretion* 751

Symposien. Rezensionen.
Inhaltsangabe für das Iahr 1968
Autorenverzeichnis für das Iahr 1968

CONTENTS

Original Contributions. Experimental Studies

Page

P. Ionescu-Stoian, Florica Mihăilescu, Natalia Vitec, Silvia Boteanu — *Contributions to the Study of Sterilization of Injectable Drugs* 705

S. Groszkovski — *On the Reactivity of N,N'-Di-(Piperidine-Acyl)-Derivatives in the Quaternation Reaction* 709

Eug. Constantinescu, Viorica Istudor, Georgeta Rîndaşu, Mariana Agrigoroaici. S. Forstner — *Contributions to the Pharmacognosic Study of* Equium rubrum Jacq. 713

Şt. Tămăşdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — *The* in vitro *Study of Variations in the Activity of Hepatic and Cerebral Glutamic-Oxalacetic Transaminases under the Action of Sodium Amytal, in Relation with the Concentration* 719

Nadejdea Pîslăraşu — *The Study of Lipidic and Nitrated Compounds from* Sophora prodoni Anders 725

Technique and Work Rationalization

N. Maximescu, N. Oprescu — *Filling Mass. Note I. Pharmaceutical Forms Based on Antibiotic and Chemotherapeutic Suspensions Employed in Osteoarticular Tuberculosis Cavities* 731

Stela Negoiţă, A. Gheorghiu, Elena Gherghiniu, A. Conu — *Pharmaceutical Forms. Ichtyol and Corticosteroid Gels* 739

Cornelia Fica, Cl. Brăileanu, Ana Carata, Eug. Raţiu — *Acetyl-Cellulose and Polyvynil Alcohol Mucilages Employed as Ophtalmic Solutions for Contact Lenses and Substitutes for Lacrymal Secretions* 751

Symposiae. Reports.
Index of Contents for the Year 1968
Alphabetical Index of Authors for 1968

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования.

стр.

П. Ионеску-Стоян, Флорика Михэйлеску, Наталия Витек, Сильвия Ботяну — *К вопросу стерилизации впрыскиваемых медикаментов* 705

С. Грошковски — *О реактивности производных N,№ ди-(пиперидин-ацил)--пиперазина при реакции кватернизации* 709

Еудж. Константинеску, Виорика Истудор, Джорджета Рындашу, Мариана Агригоройей, С. Форстнер — *К вопросу фармакогностического исследования растения Echium Rubrum Jack.* 713

Шт. Тэмэшдан, И. Фераru, Матильда Росетти — *Исследование вариаций активности печеночной и мозговой глютаминощавелевой уксуснокислой трансаминазы in vitro при действии амиталнатрия, в зависимости от концентрации* 719

Надежда Пыслэрашу — *Исследование азотистых и липидных компонентов растения* Ю *sophora prodoni Anders* 725

Техника и рационализация труда

Н. Максимеску, Н. Опреску — *Заполняющие материалы Сообщение I. Аптечные формы на базе взвешенных антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, применяемые для заполнения костносуставных туберкулезных полостей* 731

Стела Негоицэ, А. Георгиу, Елена Гергиню, А. Кону — *Аптечные формы. Гели, содержащие ихтиол и кортикостероиды* 739

Корнелия Фика, К. Брэиляну, Ана Карата, Е. Рациу — *Слизистые вещества из метилцеллюлозы и поливинилового спирта, применяемые как глазные растворы для контактных глазных чечевиц и как заменители слезной секреции* . 751

Симпозиумы. Рецензии.
Содержание за 1968 г
Алфавитный указатель авторов за 1968 год

SUMAR

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Pag.

P. Ionescu-Stoian, Florica Mihăilescu, Natalia Vitec, Silvia Boteanu — *Contribuții la studiul sterilizării medicamentelor injectabile* 705

S. Groszkovski — *Despre reactivitatea derivaților N.N'-di-(piperidin-acil)-piperazinei în reacția de cuaternizare* 709

Eug. Constantinescu, Viorica Istudor, Georgeta Rîndașu, Mariana Agrigoroaiei, S. Forstner — *Contribuții la studiul farmacognostic al plantei* Echium Rubrum Jacq 713

Șt. Tămășdan, I. Feraru, Matilda Rosetti — *Studiul* in vitro *al variațiilor activității glutamic-oxalacetic-transaminazei hepatice și cerebrale, sub acțiunea amitalului sodic, în funcție de concentrație* 719

Nadejdea Pîslărașu — *Studiul constituienților azotați și lipidici din planta* Sophora prodani Anders 725

Tehnica și raționalizarea muncii

N. Maximescu, N. Oprescu — *Mase de umplere. Nota I. Forme farmaceutice pe bază de antibiotice și chimioterapice în suspensie, folosite în cavitățile tuberculoase osteoarticulare* 731

Stela Negoiță, A. Gheorghiu, Elena Georghiniu, A. Conu — *Forme medicamentoase, Geluri cu ihtiol și corticosteroizi* 739

Cornelia Fica. Cl. Brăileanu, Ana Carata, Eug. Rațiu — *Mucilagii de metilceluloză și alcool polivinilic, folosite ca soluții oftalmice pentru lentile de contact și înlocuitori ai secreției lacrimale* 751

Simpozioane. Recenzii.

Sumarul pe probleme al revistei „Farmacia" pe anul 1968

Indexul alfabetic al autorilor pe anul 1968

N'oubliez pas de renouveler votre abonement pour l'année 1969 et de bien vouloir noter que les commandes doivent être adressées à : CARTIMEX P.O.B. 134—135, Bucarest — Roumanie, — ou aux firmes suivantes :

ALBANIE	— Ndermarja Shtetnore e Botimeve — Tirana
ALLEMAGNE (République Democratique d')	— Deutscher Buch Export u. Import Leninstr. 16 — Leipzig 701
ALLEMAGNE (République Fédérale d')	— Kubon & Sagner P.O.B. 68 — München 34 — W. E. Saarbach — P.O.B. 1510 — 6 Köln
AUSTRALIE	— Current Book Distributors 168—174 Day Street — Sydney
AUTRICHE	— Globus Zeitungs — Drück und Verlagsanstalt G.m.b.H. 1200, Höchstädtpatz, 3, Wien
BELGIQUE	— Du Monde entier, 5, Place de St. Jean — Bruxelles — Agence et Messageries de la Presse, 14—22, Rue du Persil — Bruxelles I
BULGARIE	— Hemus 11, rue Place Slaveikov, Sofia
CANADA	— Progress Books, 44, Stafford Street — Toronto — International Subscription Agency Periodicals, 5090 Papineau — Montreal 34
CHINE (République Populaire de la)	— Waiwen Shudian — P.O.B. 88 — Peking
COREE (République Populaire-Démocratique de la)	— Chulphanmul — Phenian
CUBA	— Cubartimpex, Simon Bolivar 1, Palacio Aldamo Building, Habana
DANEMARK	— Ejnar Munksgaard, Norregade 6 — Kopenhagen K
ESPAGNE	— Libreria Herder Galle de Balmos 26 — Barcelona
ETATS-UNIS	— Fam Book Service 69 Fifth Avenue Suite 8 F, New York 10003, N. Y. — Continental Publications 111, South Mermanec Ave. St. Louis, Missouri 63105
FINLANDE	— Akatemien Kirjakauppa — P.O.B. 128 — Helsinki
FRANCE	— Nouvelles Messageries de la Presse Parisienne, 111, Rue Réaumur — Paris II
GRÈCE	— Atom, Karagheorghi Servivas 7 — Athènes
HONGRIE	— Kultura P.O.B. 149 — Budapest 62
ISRAEL	— Haiflepac Ltd. 11, Arlosoroff Street — Haifa — Lepac 15 Rambam Street — Tel Aviv
ITALIE	— Sc. Co. Lib. Ri. Export — Import, Piazza Margana 33 — Roma
JAPON	— Nauka Ltd. 30—19 Minami — Ikebukuro 2-chome Toshimaku, Tokyo
LICHTENSTEIN	— Scientifical Periodicals Corp. Ltd. 534 Alterebachstrasse — Vadez
MONGOLIE	— Mongolgosknigotorg Ulan Bator
NORVÈGE	— North Bogimport P.O.B. 3267 — Oslo
PAYS-BAS	— Meulenhoff, Beulingstraat 2 — Amsterdam — Swets & Zeitlinger, Keizersgracht 471—487 — Amsterdam
POLOGNE	— Ruch Ul. Wilcza — Warszawa 46
PORTUGAL	— Libraria Bucholz Lisboa — Avda Liberdade
ROYAUME-UNI	— Collet's Holdings Ltd., Denington Estate Wellingborough Northants — Central Books Ltd. 37, Grays Inn Road — London W. C. 1
SUÈDE	— C.D. C. Fritze Fredgaten 2 — Stockholm 16
SUISSE	— Pinkus & Cie Froschaugasse 7 — Zürich
TCHÉCOSLOVAQUIE	— ARTIA Ve Smeckach 30 — Praha I
U.R.S.S.	— Mejdunarodnaia Kniga, Moskwa G 200
VIETNAM (République Démocratique du)	— So Xuat Nhap Khap Sach Bao Hai Ba Trung 32 — Hanoi
YOUGOSLAVIE	— Jugoslavenska Knijiga Terazije 27 — Beograd — FORUM I Vojvode Misica — Novisad — Prosveta Terazije 16/1 — Beograd

RENSEIGNEMENTS pour échanges ou toutes autres communications concernant les collaborations à : UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE — Bucarest, Rue Progresului 10 — Roumanie

1969 MÁR 2 1

REVUES SCIENTIFIQUES MÉDICALES EDITÉES PAR L'UNION DES SOCIÉTÉS DES SCIENCES MÉDICALES DE LA RÉPUBLIQUE SOCIALISTE DE ROUMANIE

CHIRURGIA	(12 fois par an)
DERMATO-VENEROLOGIA	(6 fois par an)
FARMACIA	(12 fois par an)
FIZIOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
FTIZIOLOGIA	(6 fois par an)
IGIENA	(12 fois par an)
MEDICINA INTERNĂ	(12 fois par an)
MICROBIOLOGIA, PARAZITOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA	(6 fois par an)
MORFOLOGIA NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ	(6 fois par an)
MUNCA SANITARĂ	(12 fois par an)
NEUROLOGIA, PSIHIATRIA, NEUROCHIRURGIA	(6 fois par an)
OBSTETRICA ŞI GINECOLOGIA	(6 fois par an)
OFTALMOLOGIA	(4 fois par an)
ONCOLOGIA ŞI RADIOLOGIA	(6 fois par an)
OTO-RINO-LARINGOLOGIE	(4 fois par an)
PEDIATRIA	(6 fois par an)
REVISTA SANITARĂ MILITARĂ	(6 fois par an)
SPITALUL	(4 fois par an)
STOMATOLOGIA	(6 fois par an)
VIAŢA MEDICALĂ	(24 fois par an)

Taxele poştale plătite în numerar conform aprobării D.G.P. nr. 10/5685/1967

I.P.I. — c. 5997 | 41.500 | Lei 6